





POLITECNICO DI TORINO

Facoltà di Ingegneria  
Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea Magistrale

**Progettazione di un Dispositivo  
Impiantabile per il Trattamento del  
Glaucoma in Pazienti Refrattari al  
Trattamento Chirurgico**



**Relatore:**  
Prof. Umberto Morbiducci

**Correlatore:**  
Ing. Diego Gallo

**Candidato:**  
Giuseppe Fariello

**A.A. 2018/2019**

*Questa tesi è dedicata a mia sorella Maria Luisa,  
a mia madre Giuseppina,  
e a mio Padre Nino,  
al nostro fianco adesso, come sempre.*



# Indice

<b>ABSTRACT</b>	<b>10</b>
<b>1. APPARATO DELLA VISTA</b>	<b>13</b>
<b>1.1 BULBO OCULARE</b>	<b>13</b>
<b>1.1 TONACA FIBROSA DELL'OCCHIO</b>	<b>15</b>
1.1.1 Sclera	15
1.1.1.1 Vasi e nervi	16
1.1.2 Cornea	16
1.1.3 Iride	17
1.1.4 Corpo Ciliare	17
1.1.4.1 Vasi e nervi	17
<b>1.2 RETINA</b>	<b>18</b>
<b>1.3 CAMERA ANTERIORE DELL'OCCHIO</b>	<b>18</b>
<b>1.4 CAMERA POSTERIORE DELL'OCCHIO</b>	<b>19</b>
<b>1.5 APPARATO DIOTTRICO DELL'OCCHIO</b>	<b>19</b>
<b>1.6 UMORE ACQUEO</b>	<b>20</b>
<b>1.7 DINAMICA DELL'UMORE ACQUEO</b>	<b>21</b>
1.7.1 Reticolo Uveale	22
1.7.2 Reticolo Corneo-sclerale	22
1.7.3 Reticolo Iuxta Canicolare	22
1.7.4 Canale di Schlemm	23
<b>1.8 COMPOSIZIONE UMORE ACQUEO</b>	<b>23</b>
<b>2. IL GLAUCOMA</b>	<b>28</b>
<b>2.1 CLASSIFICAZIONE</b>	<b>28</b>
<b>2.2 EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>28</b>
<b>2.3 PRESSIONE INTRA-OCULARE</b>	<b>29</b>
2.3.1 Concetto di pressione Intra-Oculare normale	29
<b>2.4 TONOMETRIA AD APPLANAZIONE GOLDMANN (GAT)</b>	<b>29</b>
<b>2.5 IPERTENSIONE OCULARE</b>	<b>30</b>
2.5.1 Fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma in OHT	31

<b>2.6</b>	<b>GLAUCOMA PRIMARIO AD ANGOLO APERTO</b>	<b>32</b>
2.6.1	Fattori di rischio	32
2.6.2	Genetica	33
2.6.3	Patogenesi Neuropatia Ottica Glaucomatosa	33
<b>2.7</b>	<b>TECNICHE DI IMAGING NEL GLAUCOMA</b>	<b>34</b>
2.7.1	Pachimetria	34
2.7.2	Stereofotografia del Disco Ottico	34
2.7.3	Tomografia a Coerenza Ottica	34
2.7.4	Oftalmoscopia Confocale a Scansione Laser	36
2.7.5	Perimetria	36
<b>3.</b>	<b>TRATTAMENTI MEDICI E CHIRURGICI DEL GLAUCOMA</b>	<b>38</b>
<b>3.1</b>	<b>Trattamenti Topici e Sistemici Farmacologici</b>	<b>39</b>
3.1.1	Derivati delle Prostaglandine	39
3.1.1.1	Effetti collaterali	40
3.1.2	Beta-Bloccanti	40
3.1.2.1	Effetti Collaterali	41
3.1.3	Alpha-2 Antagonisti	41
3.1.4	Inibitori Topici della Carbonio Anidrase (somministrazione topica)	41
3.1.5	Inibitori topici della Carbonio Anidrase (somministrazione sistemica)	42
3.1.6	Miotici	42
3.1.7	Agenti Osmotici	42
<b>3.2</b>	<b>TRATTAMENTO LASER DEL GLAUCOMA</b>	<b>43</b>
3.2.1	Trabeculoplastica Laser	43
3.2.1.1	Trabeculoplastica Laser Selettiva (SLT)	43
3.2.1.2	Trabeculoplastica ad Argon Laser (ALT)	44
3.2.1.3	Iridotomia laser	45
3.2.1.4	Crioablazione Diodo Laser	45
3.2.1.5	Iridoplastica Laser	46
<b>3.3</b>	<b>TRABECULECTOMIA</b>	<b>46</b>
<b>3.4</b>	<b>Shunts per il Drenaggio</b>	<b>47</b>
3.4.1	Indicazioni per l'impianto	48
3.4.2	Impianti Ab Esterno	49
3.4.2.1	Molteno (S1) Single Plate	49
3.4.2.2	Molteno (L2-R2) Double Plate	50
3.4.2.3	Molteno 3 (GS-GL)	51
3.4.2.4	Ahmed S2 Glaucoma Valve	52
3.4.2.5	Ahmed FP7 Glaucoma Valve Flexible Plate	53
3.4.3	Impianti Ab Interno	54
3.4.3.1	Xen-45	54
3.4.4	Bypass Attraverso Il Reticolo Trabecolare	55
3.4.4.1	GTS-400 Inject	55
3.4.4.2	GTS-100 L/R	56
3.4.5	Impianti supracoroidali	57
3.4.5.1	SOLX	57
3.4.5.2	CYPASS	58

3.4.6	Complicazioni	59
3.4.7	Risultati	60
<b>4.</b>	<b>SVILUPPO DI UN NUOVO SHUNT PER IL GLAUCOMA</b>	<b>61</b>
<b>4.1</b>	<b>OBIETTIVO DELL TESI</b>	<b>61</b>
<b>4.2</b>	<b>BYPASS DELLE VENE VORTICOSE</b>	<b>62</b>
4.2.1	Procedura operativa	62
4.2.2	Risultati ottenuti dai Trials	65
<b>4.3</b>	<b>SISTEMA ELETTRICO FLUIDODINAMICO EQUIVALENTE</b>	<b>67</b>
4.3.1	Parametri del sistema elettrico	67
4.3.2	Il Modello di Windkessel	68
4.3.3	Modello Simulink	70
4.3.4	Codice Matlab	71
<b>4.4</b>	<b>Simulazione</b>	<b>72</b>
4.4.1	Materiale	72
4.4.1.1	Polipropilene (PP)	73
4.4.1.2	Poli-dimetil-silossano(PDMS)	74
4.4.1.3	Poli-tetrafluoro-etilene (PTFE) <sup>[15]</sup>	75
4.4.1.4	Poli- etilene-terefalato (PET/PETE/PETP o PET-P) <sup>[16]</sup>	76
4.4.1.5	Stirene-Block-Isobutilene-Block-Stirene (SIBS) <sup>[17]</sup>	77
4.4.2	Dimensionamento dello shunt	78
4.4.2.1	Analisi Rugosità Superficiale Xen-45	81
<b>4.5</b>	<b>Nuovo Sistema Patch &amp; Shunt</b>	<b>83</b>
4.5.1	Patch	84
4.5.2	Stampaggio Patch	86
<b>4.6</b>	<b>COATING FARMACOLOGICO DEL DISPOSITIVO</b>	<b>87</b>
4.6.1	Processo di Deposizione	88
4.6.2	Molecole per la deposizione	88
4.6.2.1	Possibili effetti avversi	89
4.6.2.2	Mitomycina C	89
4.6.2.3	5-Fluoracile	90
<b>5.</b>	<b>RISULTATI</b>	<b>91</b>
	<b>SET A1 – R<sub>I</sub> 25 R<sub>E</sub> 200 (H 175) E 500KPA</b>	<b>93</b>
	<b>SET A2 – R<sub>I</sub> 35 R<sub>E</sub> 200 (H 165) E 500KPA</b>	<b>94</b>
	<b>SET A3 – R<sub>I</sub> 50 R<sub>E</sub> 200 (H 150) E 500KPA</b>	<b>95</b>
	<b>SET B1 – R<sub>I</sub> 25 R<sub>E</sub> 190 (H 165) E 500KPA</b>	<b>96</b>

<b>SET B2 – R<sub>I</sub> 35 R<sub>E</sub> 180 (H 145) E 500KPA</b>	<b>97</b>
<b>SET B3 – R<sub>I</sub> 50 R<sub>E</sub> 165 (H 115) E 500KPA</b>	<b>98</b>
<b>5.1 DISCUSSIONE DEI DATI</b>	<b>101</b>
<b>5.2 SVILUPPI FUTURI</b>	<b>101</b>
<b>6. Bibliografia</b>	<b>103</b>

# Abstract

---

Glaucoma is defined as a group of disorders, characterized by a progressive increase of the pressure in the anterior chamber (AC) of the eye, known as Intra Ocular Pressure (IOP), from a physiologic value of 10-12 mmHg up to 40-50 mmHg . The rising of the IOP is the common key feature of this disease.

The IOP rises in the eye due to a non proper functioning of the draining structure inside the eye, which fails to remove the cell's nutriment liquid called aqueous humor. The aqueous humor accomplish the same purposes of the blood, it is a transparent fluid, secreted by the uveal meshwork, the corneoscleral meshwork, and the juxtacanalicular meshwork; it removes metabolism discard products, and is responsible for neurotransmitter transportation, ocular structure stabilization, homeostasis regulation. The growth of the pressure inside the eye alters the physiologic equilibrium compressing the optic nerve, leading to a progressive loss of the field of vision, to total blindness.

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness in the world, but its causes remain still not completely identified. Currently, the efforts to counteract the effect of the disease are focused on treatments for the control and management of the IOP, through both topical treatment, which consist in eye drops of different drugs, or surgical procedures.

Topical pharmacologic drugs includes: prostaglandins derivate,  $\beta$ -blockers,  $\alpha$ -2 antagonists, carbonic anhydrase inhibitors, miotics, osmotic agents. All of the ones listed intervene to lower the IOP trough decreasing the production of the aqueous humor, or by enhancing the drainage capacitance trough the trabecular meshwork and then the Schlemm's Canal. Each of these drugs listed has its own adverse effects, which that can be localized locally or systemically.

Generally glaucoma surgery is considered when other types of treatments has failed to lower or control the rising of the IOP.

Surgical procedures includes: different types of laser treatments, iridectomy, cryoablation, trabeculectomy, glaucoma drainage devices (GDD) implantation. The surgical procedure aims to enhance the outflow of the aqueous humor, by creating a new pathway for the liquid to drain. The new space can be created either in the suprachoroidal space or in the subconjunctival space, by forming a bleb from where the liquid get absorbed in the dense vascular system of the eye, and then gets into the blood stream.

Trough time, the concept of minimally invasive procedures has become the baseground in the development of new glaucoma treatment's implants. The benefits that come from minimally invasive techniques and devices are: lesser rates of failures, decrements in usage of glaucoma topical medications, reduction of possible severe surgical complications. By eliminating direct incisions of

tissues in the eye structure, the likelihood of scar tissue formation gets drastically reduced, therefore less medication are required, and success rates of implantation gets higher.

By following this approach, a new type of device has been developed, along with a new surgical technique called aqueous-vortex derivation. While the others derivations or glaucoma shunts pour the aqueous humor from the AC in a bleb under the conjunctiva or in the suprachoroidal space, this method connects directly the AC to one of the vorticosse veins. The vorticosse veins drain the ocular choroid's blood, and vary in number from 4 to 8 with about 65% of normal population having 4-5; their diameter is around  $400\mu\text{m}$ , and their pressure is of about 6-8 mmHg. They originate right under the outer layer of the choroid and run posteriorly the sclera, terminating with an anastomoses with the superior ophthalmic vein and the inferior ophthalmic vein.

By performing a direct bypass between the vortex veins and the AC, risks of scar tissue formation in the proximity of the bleb and around the scleral incisions can be avoided.

The natural pressure gradient between the AC and the vortex vein provide an effective condition to avoid reverse flow of the aqueous humor back to the AC.

We used a combined system consisting in a shunt, which will provide the aqueous-vortex bypass, and a patch to fix the shunt into place while avoiding contact between the shunt itself and any kind of surgical sutures. The patch will adapt to the curvature of the eye, so it will not create any kind of distress for the muscular eye system, while providing a support for the shunt avoiding inadvertently crushing of its area and consequently block of the drainage.

In this work, a lumped element model has been used to simulate the physiologic system composed by: anterior chamber-shunt-vortex vein. Through the use of a 3-element Windkessel model, optimal geometry parameters for the shunts has been identified, along with emptying progression of the AC, and the values of flow speed at different IOP glaucoma pressures. The model was created in Simulink Space, and a Matlab code was written for easy selection of different parameters of the model, such as shunt's inner and outer diameter, length and material. In detail, simulations of the electric model equivalent built in Simulink were performed. Different settings for the Shunt geometry were chosen in order to study the effect of different diameters and wall thickness on the outflow. The simulations provided clear dimensional values for Shunt geometry. In this way, the shunt is supposed to be able to operate in safe conditions without any risk of hypotony or anterior chamber flattening caused by an excessive value of the outflow speed.

A general research and study of the materials used for GDD was made for the purpose of a functionalization of the shunt with passive drug delivery for performance enhancement.

The Patch has been 3D-printed in Basel (Switzerland).

The choice of the Shunt geometry dimensions for the simulations was based on an analysis made on the GDD, XEN-45 used at Sperino C. Ophtalmic Hospital (Turin).

The analysis of the XEN-45 dimensions and its superficial rugosity was performed at the CNR-IMAMOTER (Turin).

# 1. APPARATO DELLA VISTA

---

L'apparato della vista è costituito da organi pari e simmetrici situati, per la massima parte, nella regione anteriore della testa, al di sotto della fronte e ai lati della radice del naso di tali organi il principale è l'occhio o bulbo oculare, e i rimanenti sono denominati complessivamente organi accessori dell'occhio. [1]

## 1.1 BULBO OCULARE

Il bulbo oculare è l'organo fotosensibile dell'organismo, specializzato nella captazione di segnali luminosi dall'esterno e nella loro trasformazione in impulsi nervosi che danno luogo alla visione. Di forma sferoidale ciascun globo oculare è accolto nella rispettiva cavità orbitaria, struttura ossea a forma di piramide quadrangolare con base anteriore e apice posteriore, scavata ai lati del massiccio facciale con asse maggiore diretto antero-posteriormente e medialmente. Ogni cavità orbitaria è rivestita da una capsula connettivale, la fascia del bulbo o capsula di Tenone. Il bulbo oculare è costituito da due segmenti di sfera affrontati, con diverso raggio di curvatura: un segmento anteriore, la cornea, e un segmento posteriore, la sclera.

Si definisce asse visivo il diametro che dal centro della cornea arriva alla fovea centralis della retina responsabile della visione distinta e cromatica; esso coincide con il percorso dei raggi luminosi e diverge dall'asse anatomico di circa sette gradi.

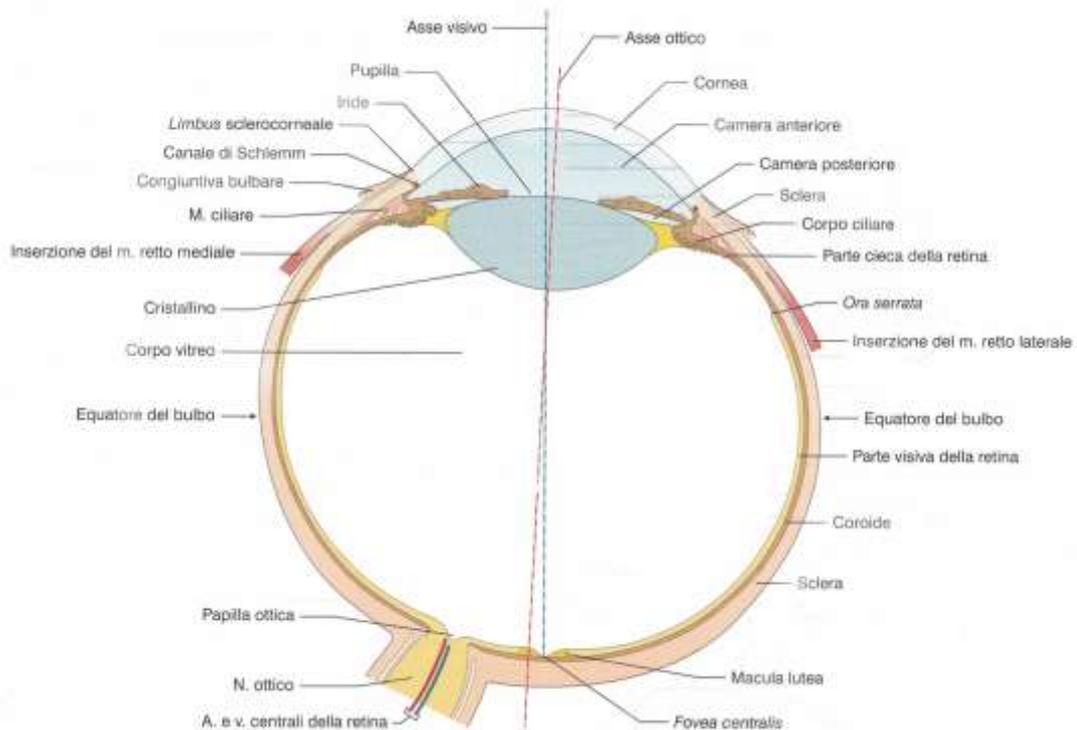
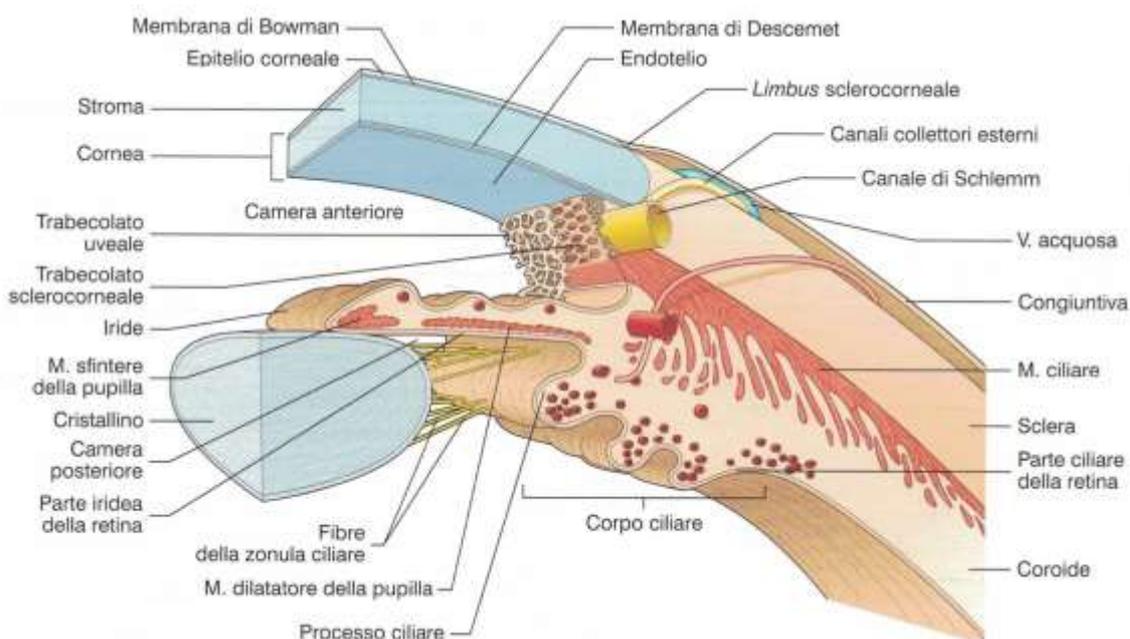


Figura 1 – Bulbo oculare, rappresentazione schematica su piano orizzontale

Come sopra detto, l'occhio è accolto nella capsula di Tenone, ma non è adeso a essa, essendone separato da una fessura che ne consente la mobilità. Ciascun bulbo oculare poggia su una massa di tessuto adiposo dell'orbita, che contribuisce, insieme alla capsula di Tenone e alle sue dipendenze, a mantenere il bulbo nella sua posizione naturale e con la giusta sporgenza.

Il bulbo oculare è rivestito da tre membrane sovrapposte. Quella più superficiale viene denominata tonaca fibrosa e comprende nel suo segmento anteriore la cornea e in quello posteriore la sclera. Internamente alla tonaca fibrosa è applicata la tonaca vascolare, che nella sua porzione posteriore, la più estesa e la più regolare, prende il nome di coroide, mentre nel suo segmento anteriore appare più complessa, estrinsecandosi nel corpo ciliare e, più avanti, nell'iride, che si presenta come un diaframma con un foro circolare centrale detto pupilla. La pupilla ha la funzione di regolare la quantità di luce che entra nell'occhio, essendo capace di modificare il suo diametro.

Profondamente alla tonaca vascolare è situata la terza membrana di natura nervosa denominata retina. Dal suo segmento posteriore, che è perfettamente adeso alla faccia profonda della coroide, origina il nervo ottico. Il segmento anteriore della retina, concorre alla formazione del corpo ciliare e dell'iride aderendo alla faccia profonda di entrambi e per questo è distinto in porzione ciliare e porzione iridea della retina. La cornea, anteriormente, e l'iride, posteriormente delimitano uno spazio chiamato camera anteriore dell'occhio, ripiena di un liquido trasparente detto umore acqueo. Dietro l'iride si trova una struttura a forma di lente biconvessa, il cristallino o lente, che è connessa con il corpo ciliare per mezzo di un apparato di sospensione, la zona ciliare, formato da fibre sottili dette fibre zonulari.



**Figura 2 – Rappresentazione schematica sezione orizzontale parte anteriore del bulbo oculare**

Lo spazio compreso tra iride, corpo ciliare e cristallino viene denominato camera posteriore dell'occhio, anch'essa ripiena di umore acqueo e comunicante con la camera anteriore attraverso il

forame pupillare. Lo spazio rimanente del bulbo oculare, situato posteriormente al cristallino e al suo apparato sospensore e delimitato dalla retina, è occupato da una sostanza gelatinosa incolore, il corpo vitreo. Il corpo vitreo, il cristallino, l'umore acqueo e la cornea costituiscono nell'insieme l'apparato diottrico dell'occhio, una sorta di lente convergente dotata di ampio potere refrattivo.

## 1.1 TONACA FIBROSA DELL'OCCHIO

La tonaca fibrosa dell'occhio è costituita dalla sclera, posteriormente, e dalla cornea anteriormente.

### 1.1.1 Sclera

La sclera è una lamina biancastra costituita essenzialmente da fasci di fibre elastiche e connettivali che si intrecciano fra loro e si sovrappongono in strati diversi con funzione di protezione e sostegno nei riguardi delle altre membrane. Queste fibre contribuiscono alla formazione delle strutture tendinee dei muscoli oculari.

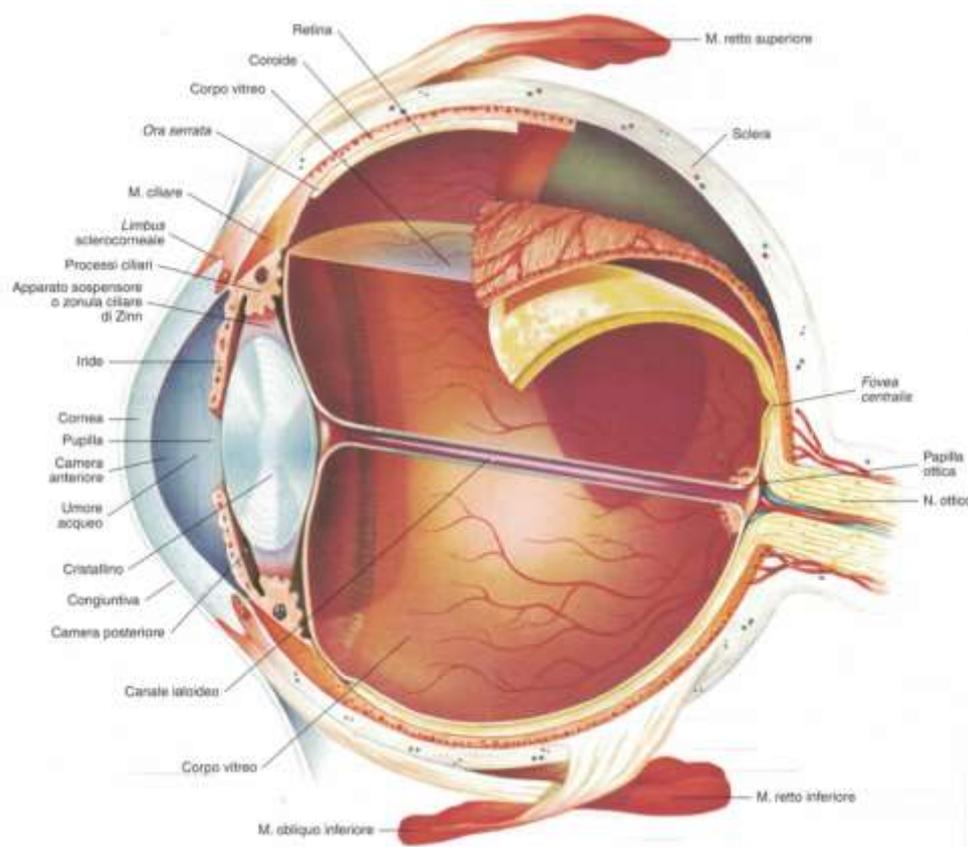


Figura 3 – Organizzazione generale del bulbo oculare vista in una sezione meridiana

La sua superficie interna è invece in gran parte accollata alla coroide, al corpo ciliare e al contorno dell'iride con l'intermezzo di tessuto connettivale lasso organizzato in trabecole delimitanti un complesso di lacune, che nell'insieme costituiscono lo spazio pericoroideo, attraversato da vasi e nervi che passano da una membrana all'altra. Sulla porzione anteriore della sclera si applica la congiuntiva bulbare. Questa porzione della sclera è visibile fra le palpebre e costituisce il bianco dell'occhio.

### 1.1.1.1 Vasi e nervi

La sclera è povera di vasi sanguigni propri. Le arterie sono rami delle arterie ciliari anteriori e delle posteriori brevi; esse forano un plesso sclerale, più fitto intorno alla cornea. Le vene si raccolgono nelle vene ciliari (anteriori e posteriori) e nelle vene vorticoso.

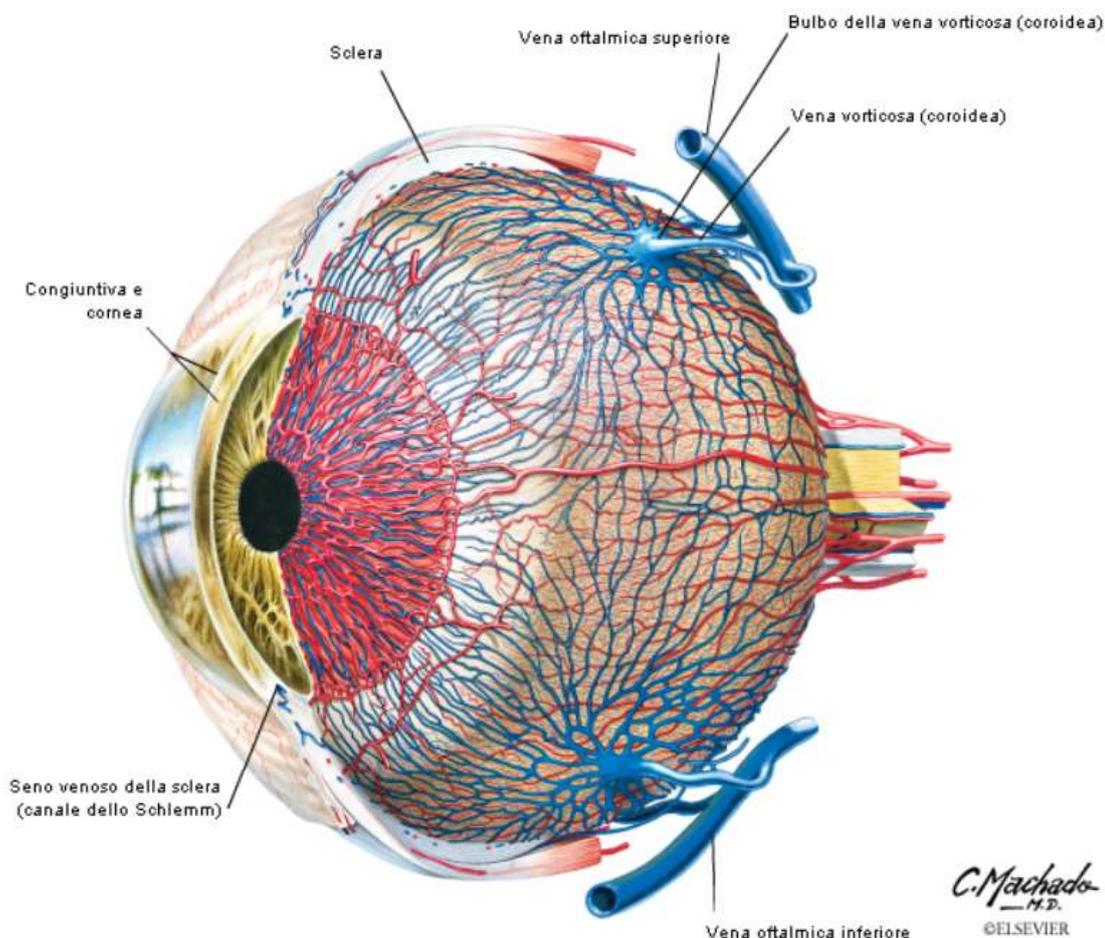


Figura 4 – Vascolarizzazione dell'occhio

Vasi linfatici veri non esistono nella sclera; gli spazi che separano i fasci connettivali della membrana comunicano ampiamente con i linfatici delle tonache più profonde e con quelli della fascia del bulbo. I nervi, per la massima parte rami dei nervi ciliari terminano con arborizzazioni libere nel connettivo sclerale e nella parete dei vasi.

## 1.1.2 Cornea

La cornea è il segmento anteriore della tonaca fibrosa dell'occhio. È trasparente ed è in continuità con la sclera attraverso il limbus sclerocorneale; questo costituisce un orlo di transizione fra le due strutture i cui margini sono tagliati a sbieco in modo da permettere la sovrapposizione dei due margini senza variazioni della tonaca fibrosa nell'insieme.

La superficie posteriore della cornea delimita la camera anteriore dell'occhio ed è bagnata e nutrita dall'umore acqueo.

### **1.1.3 Iride**

L'iride è il segmento anteriore della tonaca vascolare dell'occhio. E' un disco circolare situato davanti al cristallino, venendo a contatto con questo attraverso la sua parte centrale. La camera anteriore dell'occhio e l'umor acqueo che essa contiene la separano dalla cornea.

A sua parte centrale è attraversata da un'apertura circolare definita pupilla; questa non è sempre perfettamente al centro dell'iride e può variare di diametro in condizioni farmacologiche o di illuminazione diverse.

La faccia anteriore dell'iride, osservabile attraverso la cornea, assume diversi colori secondi i soggetti. I fattori responsabili della colorazione dell'iride sono il pigmento degli strati superficiali. Il primo determina una colorazione molto scura che viene modificata dai raggi luminosi; questi investono l'iride e, attraversandone gli strati superficiali translucidi, vengono parzialmente riflessi, andando incontro a fenomeni di diffrazione che danno luogo a un colore che va dal celeste al grigio scuro e che viene definito colore fondamentale dell'iride.

La faccia posteriore dell'iride è appoggiata al cristallino e contribuisce a formare la parete anteriore della camera posteriore dell'occhio.

### **1.1.4 Corpo Ciliare**

Il corpo ciliare è la zona intermedia della tonaca vascolare dell'occhio e si estende dall'iride alla coroide, dalla quale è separata da un solco anulare definito ora serrata. La sua superficie interna è rivestita dalla porzione ciliare della retina che si presenta fortemente pigmentata. Il corpo ciliare ha forma circolare e il suo spessore si incrementa in senso posteroanteriore. È costituito da una parte anteriore, chiamata corona ciliare (o pars plicata), da un segmento posteriore, definito orbicolo ciliare (o pars plana), e da una struttura muscolare, il muscolo ciliare, che è applicato alla faccia esterna del corpo ciliare.

Il corpo ciliare si presenta fornito di rilievi, i processi ciliari, disposti radialmente, con l'estremità anteriore rigonfia e ciascuno separato da quello successivo da un solco detto vallecula. Il muscolo ciliare, di forma triangolare, con apice prospiciente all'angolo iridocorneale, è posizionato tra la parte anteriore della faccia esterna del corpo ciliare e la parte anteriore della faccia interna della sclera; esso è diviso in due porzioni distinte con fibre longitudinali e fibre circolari.

#### ***1.1.4.1 Vasi e nervi***

I vasi sanguigni del corpo ciliare si addensano soprattutto nello spessore dei processi ciliari che risultano costituiti, per la massima parte, da capillari sanguigni e da vene assai tortuose. Veri vasi linfatici mancano anche nel corpo ciliare, ed il muscolo ciliare è innervato da fibre parasimpatiche.

## **1.2 RETINA**

La retina, o tonaca nervosa, è la più interna delle tonache del bulbo oculare. Per la sua derivazione embriologica, la sua struttura e le sue connessioni con il nervo ottico, essa deve essere considerata di natura nervosa. È compresa fra il punto di entrata del nervo ottico e il margine pupillare dell'iride consta di due lamine sovrapposte che a livello del margine pupillare dell'iride continuano l'una nell'altra dando luogo a due foglietti, uno interno e uno esterno. Nell'insieme, la retina può essere suddivisa in una zona anteriore, o parte cieca, e in una zona posteriore, o parte ottica. La retina cieca è molto sottile e insensibile alla luce ed è costituita in entrambi i foglietti da cellule di natura epiteliale.

La parte ottica o visiva della retina è compresa fra l'ingresso del nervo ottico e l'ora serrata. È la più estesa delle due parti della retina, e il suo foglietto esterno è costituito da un strato di cellule con caratteristiche epiteliali (strato pigmentato) adese sulla membrana basale della coroide. Il foglietto interno, o retina propriamente detta, presenta una struttura più complicata e risponde a funzioni visive. È una membrana aderente, mediante la sua superficie convessa, alla faccia profonda dello strato pigmentato, attraverso il quale è in rapporto con la coroide. Lo spessore della retina non è uniforme, diminuendo da 0,4 mm nella parte posteriore a 0,1 mm nella parte anteriore.

Nella retina si descrivono tre regioni: la papilla del nervo ottico, la macula lutea e l'ora serrata. La papilla ottica rappresenta il punto di convergenza delle fibre nervose che, originando dalla retina, vanno a costituire il nervo ottico. Essa si presenta in forma di disco circolare, o talvolta ellittico, di colorito chiaro e con un asse maggiore trasversale. La macula lutea è una piccola parte della retina, leggermente ellittica, a maggiore asse orizzontale, che si trova in prossimità del polo posteriore dell'occhio. L'ora serrata costituisce il limite anteriore fra la parte ottica della retina e quella ciliare.

## **1.3 CAMERA ANTERIORE DELL'OCCHIO**

La camera anteriore è lo spazio che ha come limite anteriore la faccia posteriore della cornea e il limbus sclerocorneale; il suo limite posteriore è dato dalla faccia anteriore dell'iride e dalla parte della faccia anteriore che sia faccia alla pupilla. È convessa in avanti, leggermente concava in dietro e la sua profondità diminuisce dalla porzione centrale alla periferia; termina con un angolo diedro, l'angolo iridocorneale, cui corrispondono il sistema trabecolare sclerocorneale e il margine ciliare dell'iride, connesso con il corpo ciliare. Il contorno è circolare, quindi i diametri orizzontale e verticale si equivalgono. Poiché l'iride è applicata solo leggermente alla faccia anteriore del cristallino, rimane fra le due strutture una fessura capillare che consente alla camera anteriore di comunicare, attraverso la pupilla, con la camera posteriore. Tale conformazione permette la circolazione dell'umor acqueo.

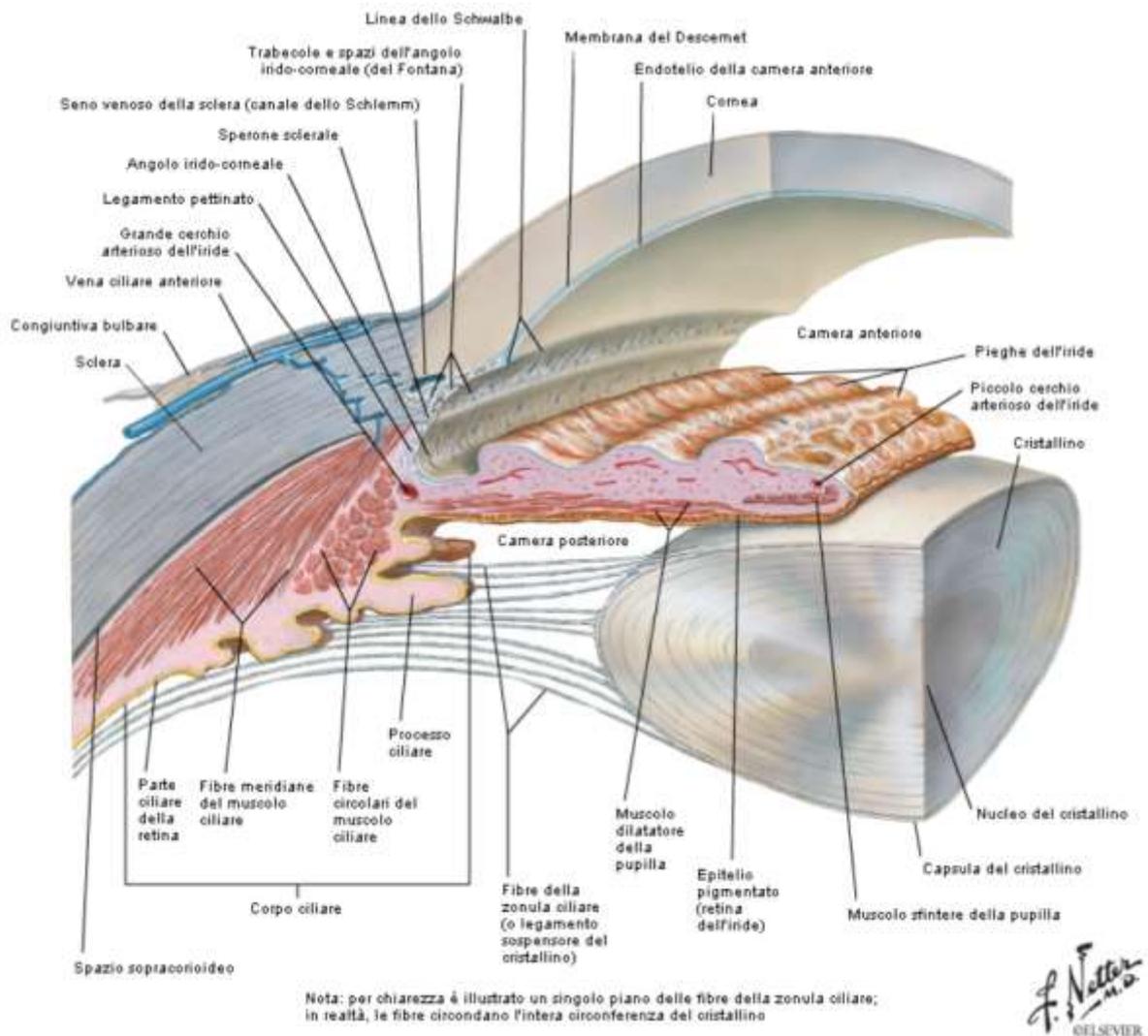


Figura 5 – Camera anteriore e posteriore dell'occhio

## 1.4 CAMERA POSTERIORE DELL'OCCHIO

La camera posteriore è limitata in avanti dalla faccia posteriore dell'iride, in dietro dalla faccia anteriore del cristallino e dalla parte periferica della superficie anteriore del corpo vitreo ed esternamente dal corpo ciliare e, in particolare dai processi ciliari. È uno spazio di forma anulare, ristretto e irregolare. In dietro la camera posteriore è attraversata in tutti i sensi dalle fibre della zonula ciliare, per cui gli spazi zonulari entrano nella sua costituzione e contengono umore acqueo. La camera posteriore si insinua tra corpo vitreo e corpo ciliare, fino a raggiungere, in forma di fessura la parte anteriore dell'orbicolo.

## 1.5 APPARATO DIOTTRICO DELL'OCCHIO

Gli elementi del bulbo oculare che trasmettono e rifrangono la luce sono la cornea, di cui si è detto, l'umore acqueo, il cristallino e il corpo vitreo.

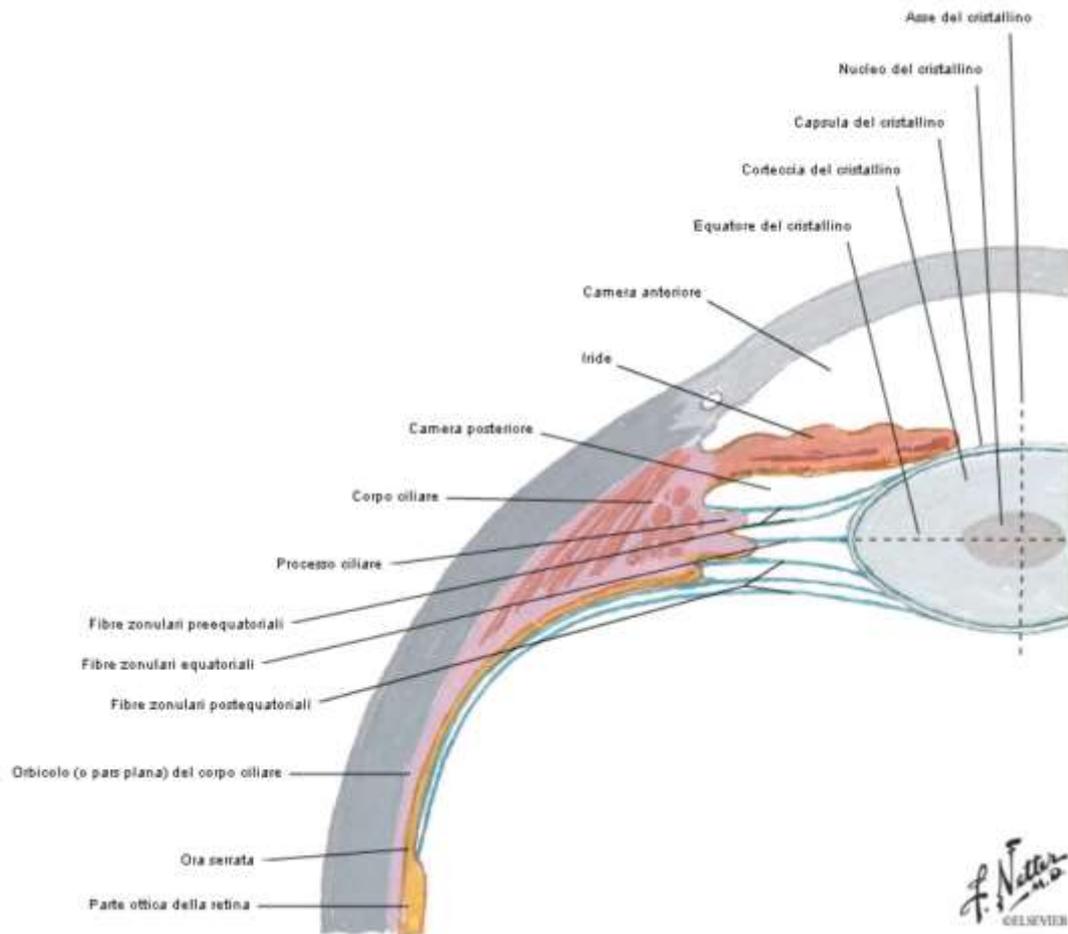


Figura 6 – Cristallino e sue strutture di sostegno, sezione orizzontale

## 1.6 UMORE ACQUEO

L'umore acqueo è un liquido chiaro e trasparente che riempie le camere anteriore e posteriore dell'occhio. La lente e la cornea devono rimanere trasparenti per permettere la trasmissione della luce e conseguentemente non possono essere irrorate direttamente dalle strutture vascolari. L'umore acqueo è un analogo del sangue per queste strutture avascolari e fornisce nutrimento, rimuove prodotti escreti del metabolismo, trasporta neurotrasmettitori, stabilizza la struttura oculare e contribuisce alla regolazione dell'omeostasi di questi tessuti oculari. Esso permette la circolazione nell'occhio di cellule infiammatorie e mediatori in condizioni patologiche, così come permette ai farmaci di essere ridistribuite alle strutture oculari.<sup>[2]</sup>

Esistono tre meccanismi che sono coinvolti nella formazione dell'umore acqueo:

- diffusione
- ultrafiltrazione
- secrezione attiva

I primi due processi sono passivi e non implicano partecipazione cellulare attiva. La diffusione avviene quando i soluti, specialmente sostanze lipidiche solubili, sono trasportate attraverso le porzioni lipidiche dei tessuti della membrana, attraverso i capillari e la camera posteriore, in maniera

proporzionale al gradiente di concentrazione attraverso la membrana. L'ultrafiltrazione è il flusso di molecole d'acqua e sostanze solubili in essa, limitate però in grandezza e carica, attraverso i capillari dell'epitelio fenestrato del corpo ciliato, nello stroma del corpo ciliare, in risposta ad un gradiente osmotico o alla pressione idrostatica. La secrezione attiva fornisce il contributo maggiore alla formazione dell'umore acqueo, poiché responsabile approssimativamente del 80-90% del contributo totale. Il rate di produzione dell'umor acqueo è stimato essere intorno al 1-1,5% del volume della camera anteriore al minuto, ovvero  $2,4 \pm 0,6 \mu\text{l}/\text{min}$  (valore medio  $\pm$  deviazione standard, misura ottenuta durante il giorno, in soggetti adulti di età compresa fra i 20 e gli 83 anni).<sup>[3][4]</sup>

## 1.7 DINAMICA DELL'UMORE ACQUEO

L'umore acqueo viene prodotto dal plasma dall'epitelio dei processi ciliari, oltre che direttamente anche dall'epitelio dell'iride nella camera posteriore dell'occhio.

Le principali strutture oculari legate alla dinamica dell'umore acqueo sono:

- Corpo Ciliare
- Reticolo Trabecolare
- Via Uveosclerale

Il corpo ciliare si collega allo sperone ciliare, una struttura composta di collagene, protrusione della sclera all'interno della camera anteriore. È il punto di origine delle fibre longitudinali, a forma di triangolo rettangolo, del muscolo ciliare e si attacca anteriormente al trabecolato.<sup>[5]</sup>

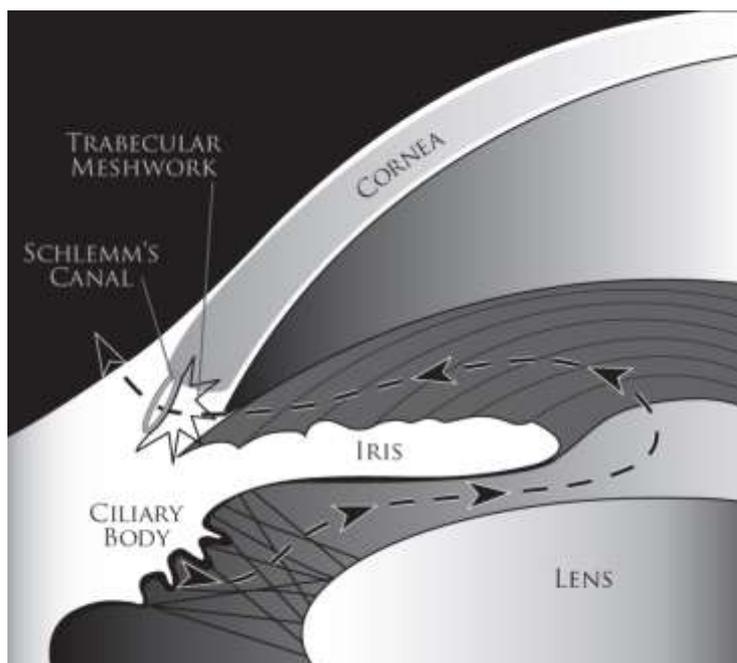


Figura 7 – Rappresentazione schematica del pathway dell'umore acqueo

Nella parte più interna anteriore a questa struttura, in una regione chiamata corona ciliare (*pars applicata*), si collocano i processi ciliari, sede di produzione dell'umore acqueo. Il trabecolato è la struttura che oltrepassa il solco sclerale, trasformandosi in un canale circolare, chiamato canale dello

Schlemm; ha struttura triangolare, porosa, costituita (guardandola in una sezione trasversa) da tessuto connettivo circondato da endotelio.

Il trabecolato può essere suddiviso in tre componenti:

### 1.7.1 Reticolo Uveale

È la parte più interna, consistente di cellule endoteliali cordate che si diramano dall'iride e dallo stroma del corpo ciliare. Gli spazi intrabecolari sono relativamente grandi e offrono poca resistenza al passaggio dell'umore acqueo.

### 1.7.2 Reticolo Corneo-sclerale

Il reticolo corneo-sclerale giace esterno al reticolo uveale, e forma la parte più spessa del trabecolato. È composto da fili di tessuto connettivo, ricoperte da cellule di tipo endoteliale.

Gli spazi intra trabecolari sono più stretti di quelli del reticolo uveale, conferendo maggiore resistenza al flusso uscente.

### 1.7.3 Reticolo Iuxta Canicolare

Struttura costituente la parte più esterna del trabecolato, e si connette il reticolo corneo-sclerale all'endotelio delle pareti interne del canale di Schlemm. Consiste di cellule incorporate in una densa matrice extracellulare con stretti spazi intercellulari, e offre in proporzione la maggior parte della resistenza all'uscita del flusso dell'umor acqueo.

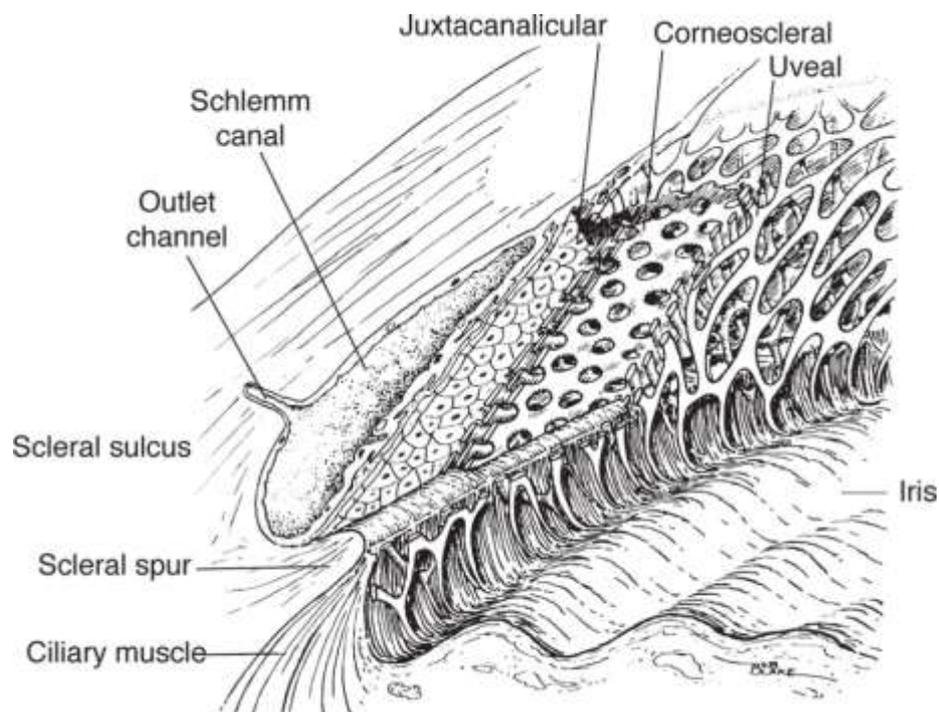


Figura 8 – Sezione della struttura del reticolo trabecolare

La secrezione del liquido prodotto nelle strutture descritte è regolato dal sistema nervoso simpatico, con azione contraria mediata da beta-2 recettori (incremento della secrezione) e alpha-2 recettori (decremento della secrezione). L'azione enzimata è critica, la carbonio anidrase è fra quelle più importanti.

#### **1.7.4 Canale di Schlemm**

È un canale circonferenziale all'interno del perilimbo della sclera. Le pareti interne sono costituite da cellule endoteliali allungate contenenti ripiegamenti (vacuoli giganti) con il ruolo di trasportare il liquido tramite la formazione di pori transcellulari. Le pareti esterne sono allineate da cellule lisce e contengono le aperture dei canali collettori, che lasciano il canale ad angoli obliqui e connettono direttamente o indirettamente alle vene episclerale.

### **1.8 COMPOSIZIONE UMORE ACQUEO**

La composizione dell'umore acqueo dipende non solo dalla natura della sua produzione, ma anche dagli scambi metabolici che si verificano all'interno dei vari tessuti attraverso il cammino intraoculare. Le proteine contenute al suo interno possiedono differenze quantitative e qualitative in confronto al plasma, molte proteine sono glicoproteine intrinseche del corpo vitreo. La cellularità dell'umore acqueo è estremamente bassa, circa 1 cellula per  $\text{mm}^3$ .<sup>[6]</sup>

Principali componenti (in confronto a quelle del plasma):

- Proteine (concentrazione 200 volte più bassa rispetto a quella del plasma)
- Ioni organici/inorganici
- Cloruro ( $\text{Cl}^-$ )
- Bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ )
- Ascorbato (20-50 volte più alto)
- Lattato
- Carboidrati, glutanione, amminoacidi
- Urea
- Ossigeno
- Diossido di carbonio
- Acqua

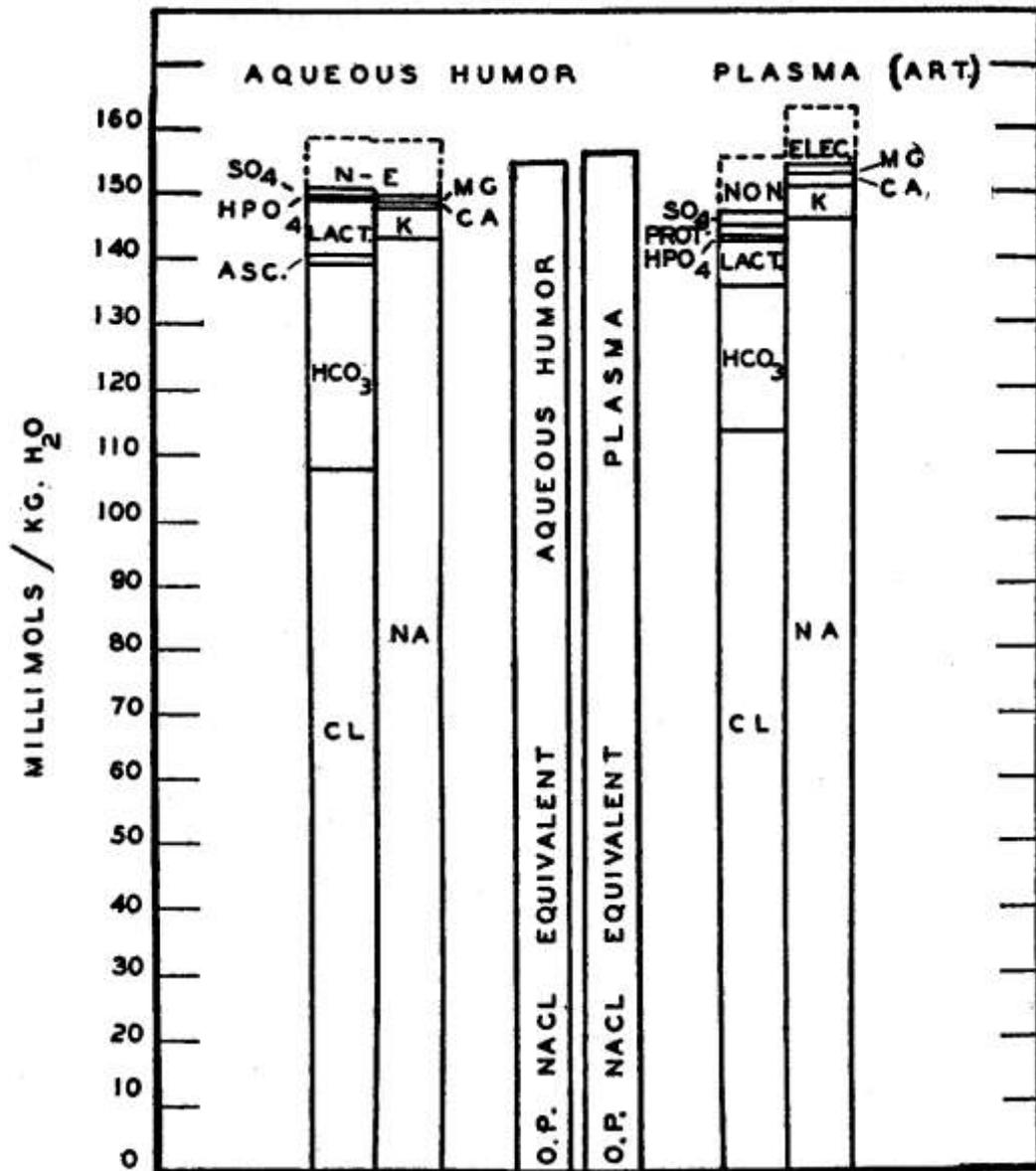


Figura 9 – Istogramma di distribuzione dei principali componenti nell'umore acqueo e nel plasma dei conigli comparato alla pressione osmotica in termini di millimoli equivalente di cloruro di sodio

Tabella 1 – Composizione dell’Umore Acqueo e del Plasma nei Conigli

Dissolved Substances	Aqueous Humor				Plasma (Arterial)				Average Ratio Aq/P
	Experiment N°				Experiment N°				
	11	12	13	Average (72 eyes)	11	12	13	Average (36 Animals)	
<b>Anions:</b>									
Chloride	106,2	108,0	109,5	107,9	111,0	113,0	117,5	113,8	0,95
Bicarbonate	33,0	32,4	30,3	31,9	21,8	20,7	23,2	21,9	1,45
Ascorbate	1,2	1,2	1,2	1,2	0,1	0,1	0,1	0,1	12
Lactate	9,3	9,8	7,2	8,8	7,9	7,2	4,7	6,6	1,3
Phosphate	0,6	0,8	0,8	0,7	1,0	1,5	1,2	1,2	
Sulfate	0,6	0,6	0,6	0,6	1,2	1,2	1,2	1,2	
Protein	0,05	0,05	0,05	0,05	2,0 (approx.)	2,0 (approx.)	2,0 (approx.)	2,0 (approx.)	
<b>Total</b>	150,9	153,0	149,6	151,1	145,0	145,7	149,9	146,8	1,04 (diffusion only)
<b>Cations:</b>									
Sodium	142,4	141,7	145,0	143,0	143,0	149,0	146,0	0,98	
Potassium	6,3 est.	3,2	4,5	4,7	6,5 est.	4,7	4,8		
Calcium (diffusibile)	1,4	1,2	1,6	1,4	1,8	1,75	1,8		
Magnesium	0,5	0,5	0,5	0,5	0,9	0,9	0,9		
<b>Total</b>	150,6	146,6	151,6	149,6	152,2	156,3	153,5	0,973	
<b>Non-electrolytes</b>									
Carbonic acid	1,0 est.	1,0	0,9	1,0	1,2 est.	1,2	1,2		
Non-protein nitrogen	11,3	12,0	10,5	11,1	11,3	9,5	11,3		
Glucose	1,3	7,9	7,6	5,6	2,5	8,8	6,6		
<b>Total</b>	13,6	20,9	19,0	17,7	15,0	19,5	19,1		
<b>Grand total</b>	315,1	320,5	320,2	318,4	312,2	325,7	319,4		
<b>Ostomic pressure mM/l equivalent NaCl</b>	154,3	154,5	156,0	156,0	156,3	158,2	156,4		

La proteina a maggiore concentrazione risulta essere l’albumina, proteina prodotta all’interno delle cellule epatiche, contenuta anche nel latte e nell’albume delle uova, da cui prende il nome. Possiede un elevato peso molecolare, pari a 69.000u e costituisce circa il 60% di tutte le proteine plasmatiche. Le concentrazioni di albumina nel sangue (albuminemia) varia 3,5 e 5 g/dl e si misura con l’elettroforesi delle proteine. [7] L’albumina è essenziale per la regolazione ed il mantenimento della pressione oncotica, ovvero la pressione osmotica necessaria per la corretta distribuzione dei liquidi corporei nel compartimento vascolare e nei tessuti. La molecola dell’albumina è carica negativamente, come la

membrana del glomerulo renale; la repulsione elettrostatica impedisce quindi, normalmente, il passaggio dell'albumina nell'urina.

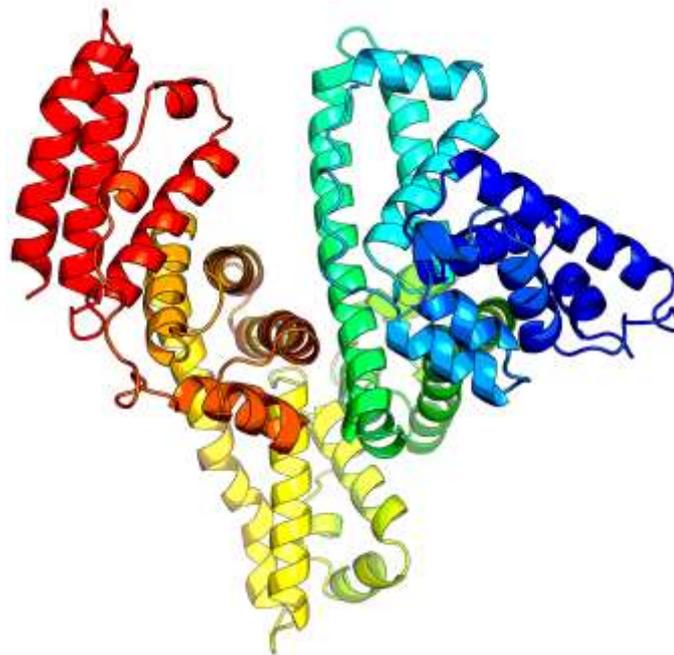


Figura 10 – Rappresentazione 3D-mensionale dell'albumina

Ogni molecola di questa sostanza ha una vita media di 27 giorni ed in questo spazio di tempo si calcola effettui circa 15mila passaggi in circolazione durante i quali esplica le sue funzioni di regolazione della pressione oncotica del plasma e dell'equilibrio acido-base. La pressione oncotica del plasma, lo ricordiamo, è necessaria alla corretta distribuzione dei liquidi corporei nei compartimenti intervascolari.

Le funzioni principali sono le seguenti:

- Regolazione della pressione oncotica del sangue (descritta sopra)
- Trasporto di ormoni della tiroide
- Trasporto di acidi grassi liberi
- Trasporto della bilirubina non coniugata
- Trasporto di molti farmaci
- Trasporto di molti altri ormoni, oltre quelli della tiroide, in particolare quelli solubili nei grassi (liposolubili)
- Legarsi competitivamente agli ioni calcio ( $Ca^{2+}$ )
- Tamponamento del pH
- Mantenimento dell'integrità vascolare
- Funzione antiossidante

In sostanza l'albumina, oltre ad essere la principale responsabile del mantenimento della pressione oncotica del plasma è in grado di regolare la permeabilità capillare, ha proprietà di trasporto (farmaci,

ormoni, sostanze tossiche, ioni, acidi grassi liberi), antiossidanti e di scavenger di radicali liberi, ed è importante per la sua funzione di tampone in quanto regola l'equilibrio acido-base plasmatico.

## 2. IL GLAUCOMA

---

Risulta difficile definire in modo preciso il glaucoma, in parte poiché con tale termine, si raggruppano un diverso gruppo di disordini fisiologici, tuttavia tutte le forme di questa malattia condividono un elemento comune, una potenzialmente progressiva neuropatia ottica che è associata ad una perdita del campo visivo man mano che il danno ai nervi ottici aumenta. In questo contesto la I.O.P. (Intra Ocular Pressure) è un fattore chiave.<sup>[8]</sup>

### 2.1 CLASSIFICAZIONE

Il glaucoma può essere congenito o acquisito. Sono distinti due principali tipologie in base al meccanismo con il quale il deflusso dell'umor acqueo è impedito: glaucoma ad angolo aperto, glaucoma ad angolo chiuso. Un'altra distinzione può essere effettuata inoltre tra glaucoma primario e secondario; in quest'ultimo è riconosciuto un disordine oculare o non-oculare che contribuisce all'aumento della IOP.

### 2.2 EPIDEMIOLOGIA

Il glaucoma colpisce tra il 2% e il 3% delle persone oltre i 40 anni, e oltre il 50% dei casi non viene diagnosticato prima che la malattia abbia cominciato a danneggiare il nervo ottico.

Il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) risulta essere la forma più comune in persone di razza Caucasica, Ispanica/Latina, e Afro-Americana, e in quest'ultimo gruppo la frequenza risulta molto più alta che nelle altre.

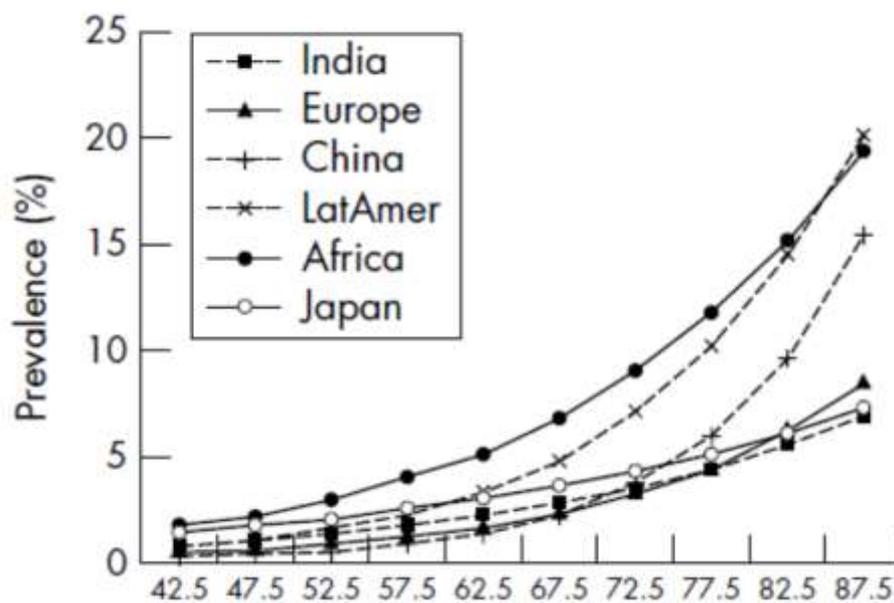


Figura 11 – Curva di distribuzione della prevalenza del glaucoma rapportata all'età per diverse etnie

Su una scala di identificazione mondiale, il glaucoma primario ad angolo chiuso (PAC) costituisce circa la metà dei casi, ed ha una particolare prevalenza in individui di razza Asiatica, anche se con più accurate valutazioni come l'esame di routine della gonioscopia in ambiente scuro, invece che illuminato, ha rilevato che il PAC ha alta prevalenza anche nei Caucasicci.

## **2.3 PRESSIONE INTRA-OCULARE**

La pressione Intra-Oculare (IOP) è determinata dal bilancio tra il volume di acqua prodotto e quello che viene drenato; il secondo dipende direttamente da una serie di fattori quali la resistenza incontrata nel drenaggio attraverso le trabecole dell'occhio e il livello di pressione episclerale.

### **2.3.1 Concetto di pressione Intra-Oculare normale**

La IOP media generale della popolazione è nell'intorno dei 16 ( $\pm 5$  SD) mmHg misurata mediante tonometria. Tuttavia alcuni pazienti sviluppano danni glaucomatosi con IOP inferiori ai 21 mmHg, mentre altri non subiscono alcun tipo di danno nonostante posseggano pressioni superiori ai 21 mmHg. Mentre la riduzione della IOP rimane un fattore chiave su cui poter intervenire essenzialmente in tutti i casi di glaucoma, rimangono numerosi altri fattori non completamente identificati o il cui funzionamento non viene del tutto compreso, i quali sono critici per riuscire a comprendere se un individuo ha possibilità di sviluppare danni glaucomatosi.

La IOP varia durante l'arco delle 24 ore (ritmo circadiano), e si modifica al variare del battito cardiaco, della pressione sanguigna, della respirazione. I cicli variano notevolmente, con tendenza a far assumere valori di IOP alti durante il giorno e più bassi durante il pomeriggio e la notte. Ciò è dovuto in parte ai rate di produzione dell'umore acqueo, che risulta essere più basso di notte. Nei soggetti affetti da glaucoma, le fluttuazioni in questi cicli sono molto più accentuate, e sono direttamente legate alla probabilità di un danno progressivo al campo visivo, e per questo motivo una sola misurazione della IOP può rivelarsi fallace.

## **2.4 TONOMETRIA AD APPLANAZIONE GOLDMANN (GAT)**

Il gold standard delle metodiche di misurazione della IOP è la G.A.T. (tonometria ad appianazione Goldmann), basata sul principio di Imbert-Fick, che afferma che per una sfera asciutta a parete sottile, la pressione (P) all'interno della sfera eguaglia la forza (F) necessaria ad appiattire la superficie divisa per l'area (A) di appiattimento.

$$P = \frac{F}{A}$$

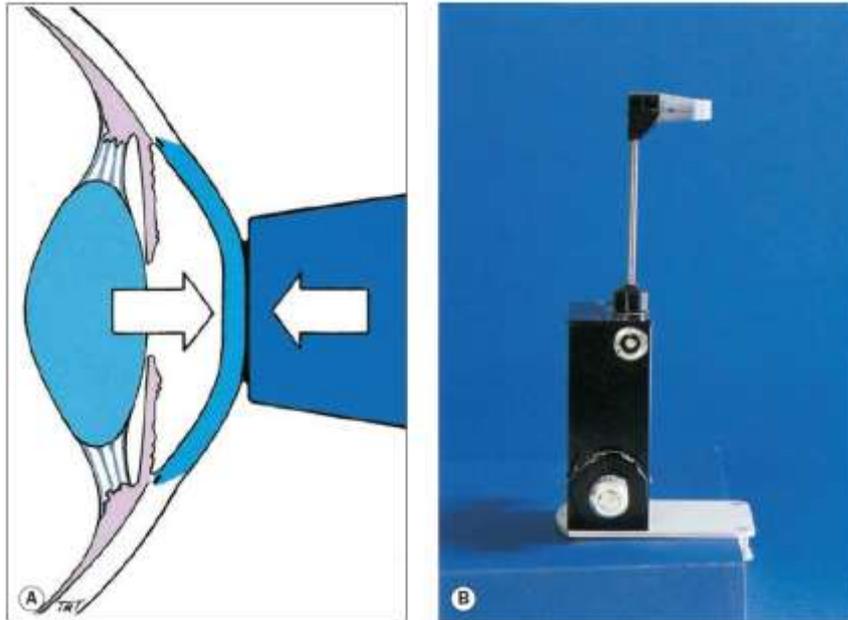


Figura 12 – Tonometria Goldmann, principio fisico (sx), tonometro (dx)

Il prisma del tonometro, deve essere disinfettato prima dell'esame verso ogni paziente, e sostituito regolarmente in accordo alle linee guida del produttore. Altre forme di tonometria sono: pneumotonometria, tonometria ad appiattimento portatile (Perkins), tonometria dinamica a contorno (DCT), analizzatore di risposta oculare, tonometria ad applanazione elettronica, tonometria a rimbalzo, tonometri impiantabili (in sviluppo).

## 2.5 IPERTENSIONE OCULARE

Generalmente all'interno di una popolazione, la IOP media è pari a  $16\text{mmHg} \pm 5\text{mmHg}$  (SD). La distribuzione è Gaussiana con la curva distorta verso destra (figura ).

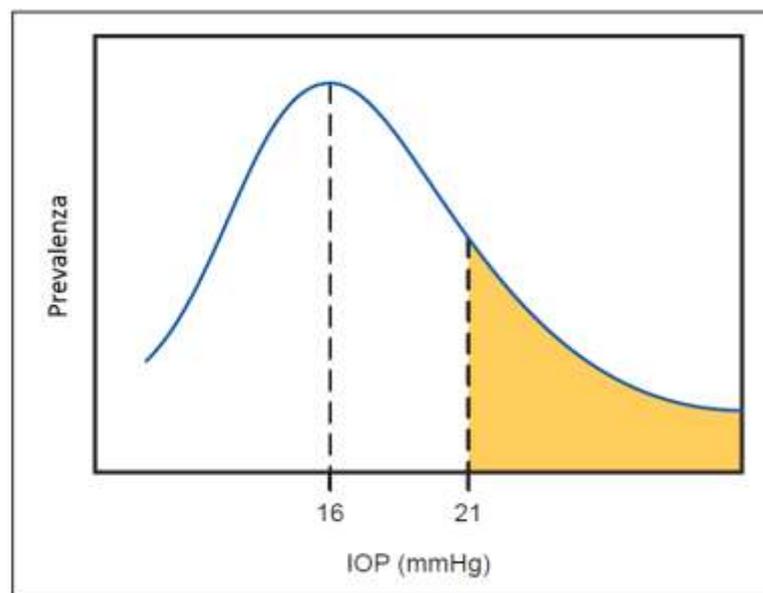


Figura 13 – Curva di distribuzione della IOP per la popolazione generale

È stimato che circa il 4-10% della popolazione sopra i 40 anni abbiano una IOP > 21mmHg senza mostrare segni di danni glaucomatosi; questa condizione comune è chiamata ipertensione oculare, O.H.T. (Ocular Hyper Tension). Rimane implicita l'assenza di glaucoma ad angolo chiuso, e in questo caso non vi è presenza di glaucoma secondario, anche se spesso in ambito medico, il termine, viene utilizzato generalmente per descrivere aumento di pressione proprio in questi contesti.

### 2.5.1 Fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma in OHT

Studi sul trattamento dell'ipertensione oculare hanno indagato per ricavare informazioni sul trattamento di situazioni patologiche ipertensive con IOP < 32 mmHg, ricavando tuttavia informazioni non valide riguardo l'effetto di una serie di presunti fattori che trasformerebbero la OHT in glaucoma; uno di questi associato alla IOP e lo spessore corneale centrale C.C.T. (Central Corneal Thickness).

Tabella 2 – Distribuzione dello spessore Corneale in base alla IOP media

	CCT ≤ 555 μm	555 < CCT ≤ 588 μm	CCT > 588 μm
Mean IOP > 25.75 mmHg	36%	13%	6%
Mean IOP > 23.75 to ≤ 25.75 mmHg	12%	10%	7%
Mean IOP < 23.75 mmHg	17%	9%	2%

Altri fattori sono:

- **Pressione Intraoculare:** il rischio di sviluppare il glaucoma aumenta chiaramente con una IOP maggiore.
- **Età:** una maggiore incidenza è legata all'aumento dell'età.
- **Spessore Corneale Centrale:** il rischio è più alto in occhi con bassi valori di CCT e più basso con valori alti di CCT. Questo è dovuto probabilmente ad una sottostima o ad una sovrastima della IOP, anche se sono stati proposti fattori strutturali.
- **Rapporto Coppa/Disco (C/D ratio):** più alto è il rapporto dimensionale, maggiore risulta il rischio. Ciò potrebbe dipendere dal fatto che il nervo ottico risulterebbe più vulnerabile strutturalmente a danni.

Esistono poi fattori significativi solo in un'analisi univariata, quali:

- **Origine Afro-Americana:** si è osservata un'incidenza molto più alta in questo gruppo.
- **Genere:** il genere maschile dimostrava rischi più alti di sviluppare il glaucoma.
- **Patologie cardiologiche:** si è notato essere particolarmente significativa la loro presenza associata.

## 2.6 GLAUCOMA PRIMARIO AD ANGOLO APERTO

Il glaucoma ad angolo aperto definito dalla sigla P.O.A.G. (Primary open-angle glaucoma) è una malattia comunemente bilaterale che affligge la popolazione adulta. È caratterizzata da:

- IOP > 21 mmHg
- Danni glaucomatosi del nervo ottico
- Un angolo della camera anteriore aperto
- Perdita di campo visivo, caratteristica alla progressione del danno
- Assenza di segni di glaucoma secondario o di una causa non-glaucomatosa generante la neuropatia ottica

La POAG è la tipologia di glaucoma prevalente in individui con origine etnica Europea e Africana, in una meta-analisi di individui con età superiore ai 70 anni possiede una prevalenza del 6% nella popolazione bianca, 16% nella popolazione nera, e intorno al 3% per la popolazione asiatica. Colpisce entrambi i sessi in maniera equanime.

### 2.6.1 Fattori di rischio

- **IOP:** più alta risulta essere la pressione intra-oculare, più alta la probabilità di sviluppare il glaucoma. Asimmetria nella IOP di 4mmHg o superiore è inoltre significativa.
  - **Età:** POAG colpisce di più individui in età avanzata.
  - **Razza:** negli individui afro americani risulta significativamente più comune (circa quattro volte), e si sviluppa in età meno avanzata, oltre a risultare più difficile da trattare clinicamente.
    - **Storia familiare di POAG:** parenti di primo grado di pazienti affetti da POAG possiedono un rischio maggiore, circa quattro volte maggiore fra fratelli-sorelle e due volte maggiore per la prole, secondo quanto emerso da dati statistici.
      - **Diabete mellito:** molti studi suggeriscono una correlazione diretta.
      - **Miopia:** ad essa è associata un'augmentata incidenza della POAG, e occhi affetti da miopia sono più suscettibili a danni glaucomatosi. È stato speculato che questo possa essere dovuto a fattori meccanici, in particolar modo nell'intorno della regione del disco ottico.
      - **Pillola anti-concezionale:** recenti studi suggeriscono che un uso a lungo termine di tale contraccettivo orale, possa aumentare sostanzialmente il rischio di glaucoma, magari bloccando un effetto protettivo dovuto agli estrogeni.
      - **Malattie vascolari:** una gamma di condizione sistemiche legate alle patologie del sistema vascolare potrebbero incidere, tuttavia relazioni nette fra le due rimangono difficili da dimostrare in maniera consistente. Ipertensione sistemica, malattie cardiovascolari, diabete e condizioni vasospastiche come l'emicrania sono state implicate. Una perfusione ottica scarsa potrebbe risultare un fattore di rischio per la progressione del glaucoma.

- **Gradiente di pressione trans-laminare:** studi suggeriscono che una differenza tra IOP e pressione orbitale di fluido cerebrospinale o C.S.F. (Cerebro Spinal Fluid) possono contribuire allo sviluppo e alla progressione del danno glaucomatoso, forse poiché associato a una deformazione della lamina cribrosa.
- **Superficie disco ottico:** superfici più grandi possono essere più vulnerabili al danno, anche in questo caso si suggerisce un motivo legato alla deformazione meccanica della lamina cribrosa.
- **Pressione di perfusione oculare:** questa è definita come la differenza tra la pressione arteriosa del sangue e la pressione intraoculare (IOP), e si è mostrato in studi sulla popolazione, che sia legata ad un rischio aumentato di sviluppo e progressione del glaucoma.

## 2.6.2 Genetica

Il POAG è stato associato ad almeno 20 locus genetici nel genoma umano, ma solo le mutazioni all'interno del gene MYOC, che codificano per la proteina miocillina situata nel reticolo trabecolare, e del gene OPTN, che codifica la optineurina, sono riconosciute come cause del glaucoma. Numerose sono le variazioni che sono state descritte nel gene MYOC, tuttavia le normali funzioni dello stesso e il suo ruolo nel glaucoma non sono state ancora determinate.

Se un singolo membro in un gruppo familiare sviluppa il glaucoma in età precedente il compimento del 35esimo anno d'età, le possibilità di una mutazione nel gene miocillina possono arrivare fino al 33%. Un'analisi genetica del paziente e della famiglia è da considerarsi se tre parenti o più di un parente di primo grado nell'arco di due generazioni sono stati colpiti dalla malattia.

## 2.6.3 Patogenesi Neuropatia Ottica Glaucomatosa

Le cellule gangliari della retina nel glaucoma, muoiono prevalentemente tramite meccanismo di apoptosi (morte cellulare programmata) anziché di necrosi; l'evento precedente all'apoptosi è l'afflusso di ioni calcio nel corpo cellulare e l'incremento di ossido nitrico intracellulare. Dopo un danneggiamento iniziale, si instaurano una cascata di eventi che terminano nella proliferazione di astrociti e cellule gliali, oltre che alterazioni nella matrice extracellulare della lamina cribrosa, con conseguente rimodellazione del nervo ottico.

Altri meccanismi entrano sicuramente a far parte di questa serie di eventi, quali ad esempio la relazione tra IOP e progressione del danno glaucomatoso, ma questi rimangono ancora incompresi; possiamo affermare che uno o più meccanismi dei seguenti possono essere coinvolti:

- **Danno meccanico diretto** alle fibre dei nervi della retina, fino alla testa del nervo ottico.
- **Danno ischemico**, forse dovuto alla compressione dei vasi sanguigni che irrorano il la testa del nervo ottico; questo potrebbe correlato alla pressione di perfusione oculare.

- **Percorsi comuni di danneggiamento.** Entrambi i meccanismi portano ad una riduzione del flusso asso-plasmatico (o flusso assonico), ad interferenze con il trasporto dei nutrienti o rimozione dei prodotti metabolici, a deprivazione di fattori di crescita neuronale, a danni ossidativi e inizio di danneggiamenti immuno-mediati.

## **2.7 TECNICHE DI IMAGING NEL GLAUCOMA**

La diagnosi di glaucoma e la progressione della malattia si basano sull'identificazione delle anomalie e dei cambiamenti della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose retiniche (Retinal Nerve Fiber Layer). Tali cambiamenti strutturali precedono le variazioni che possono essere rilevate all'esame del campo visivo; per questo esistono una serie di tecniche diverse di imaging della testa nel nervo ottico e delle RNFL, sviluppate appositamente per misurare il danno glaucomatoso, capaci di fornire misure oggettive e riproducibili mostrando grande accordo con le valutazioni cliniche.

### **2.7.1 Pachimetria**

La pachimetria, misura lo spessore del tessuto corneale, e negli ultimi anni è diventata un esame essenziale per la diagnostica del glaucoma sui pazienti. Sono disponibili metodi ottici ed a ultrasuoni.

### **2.7.2 Stereofotografia del Disco Ottico**

La stereofotografia è stata storicamente considerata lo standard di riferimento nell'imaging del disco ottico e rimane un'opzione utile. Le immagini vengono acquisite riposizionandosi leggermente dopo ogni scatto, in maniera manuale oppure usando un separatore stereo integrato nel sistema fotografico.

### **2.7.3 Tomografia a Coerenza Ottica**

La Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) è un esame abituale della gestione delle patologie maculari e retiniche; lo stesso apparecchio può essere usato per la valutazione del glaucoma. La sensibilità e la specificità utilizzando il confronto con un database normativo arrivano al 90%.

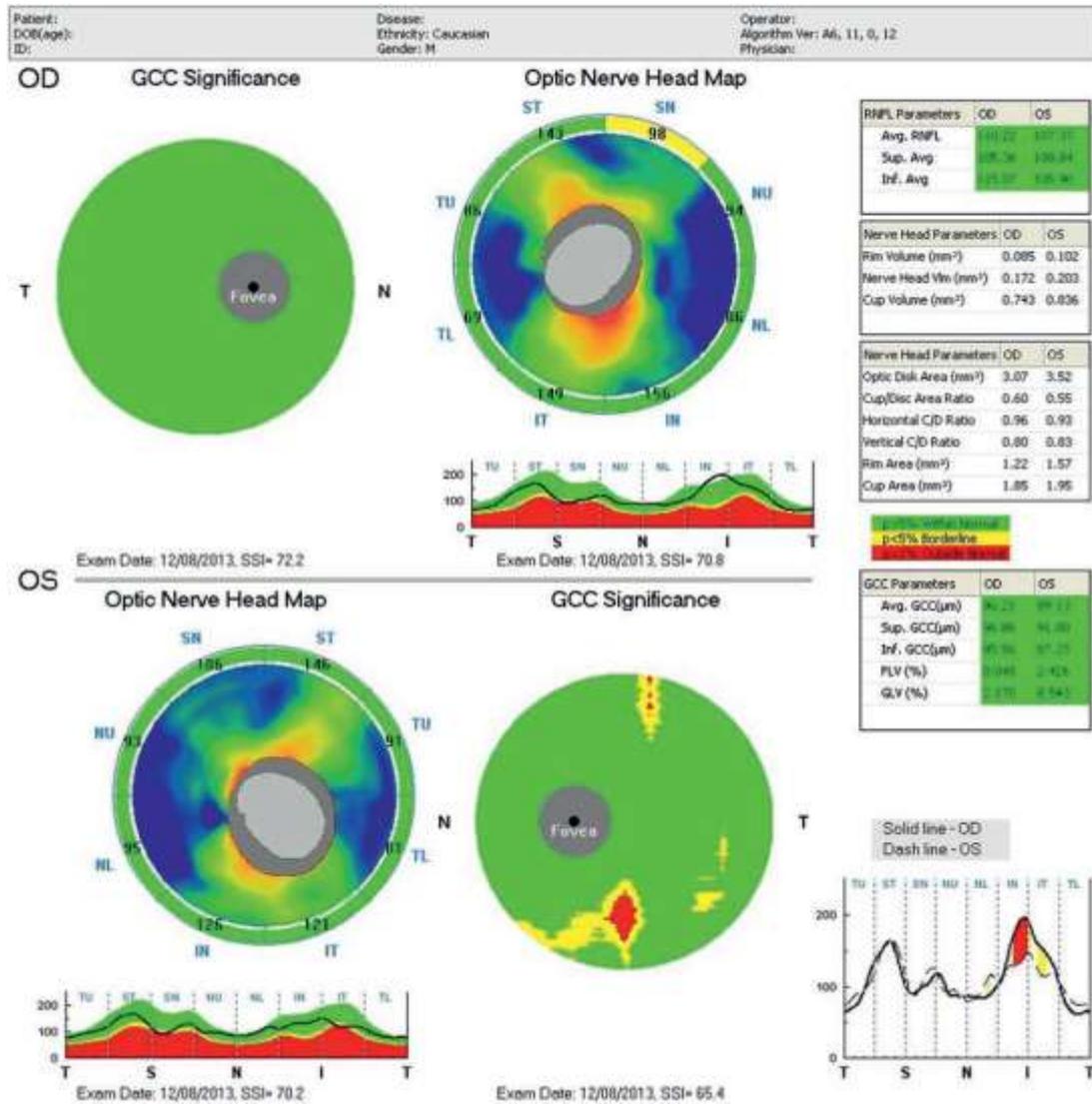


Figura 14 – Protocollo per OCT, grafico di classificazione (GCC significance), profilo di spessore

**Strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) peripapillare** – prevede l’acquisizione di una scansione circolare della retina intorno alla testa del nervo ottico, lo spessore della retina è confrontato con il valore normale.

**Testa del nervo ottico** – le scansioni trasversali radiali permettono una valutazione obiettiva e ripetibile della morfologia del disco, con un valore discriminatorio ragionevole. Questa funzione tende a essere usata nella pratica meno frequentemente dell’analisi del RNFL.

**Analisi del complesso delle cellule ganglionari** – (GCC, Ganglion Cell Complex) prevede la misurazione dello spessore retinico a livello della macula allo scopo di rivelare danni glaucomatosi in stadio precoce. Nonostante il time-domain OCT, tecnologia più vecchia, si fosse rivelata inadatta alla valutazione di certi parametri, sono state sviluppate nuove tecnologie basate sulla OCT tanto da rivelarsi comparabili e supplementari alle altre.

**Software di analisi della progressione** sono stati introdotti su diversi apparecchi e forniscono una valutazione computerizzata dell’estensione nel tempo del danno presente in forma grafica.

#### 2.7.4 Oftalmoscopia Confocale a Scansione Laser

Questa tecnica utilizza un oftalmoscopio a scansione laser (SLO) per costruire un'immagine tri-dimensionale della testa del nervo ottico e della retina a scopo topografico, o per quantificare lo spessore di quest'ultima. Si eseguono scansioni sequenziali, eseguite a diverse profondità, che vengono combinate e allineate creando una perfetta riproduzione della situazione in situ.

Grazie inoltre alle tecnologie di eye tracking e alla alta velocità di acquisizione delle immagini, il rumore di fondo dovuto al movimento dell'occhio durante l'esame può essere efficacemente minimizzato.

L'allineamento automatico dell'immagine, facilita inoltre la generazione di una media dell'immagine per ridurre il rumore di fondo dovuto all'auto fluorescenza.

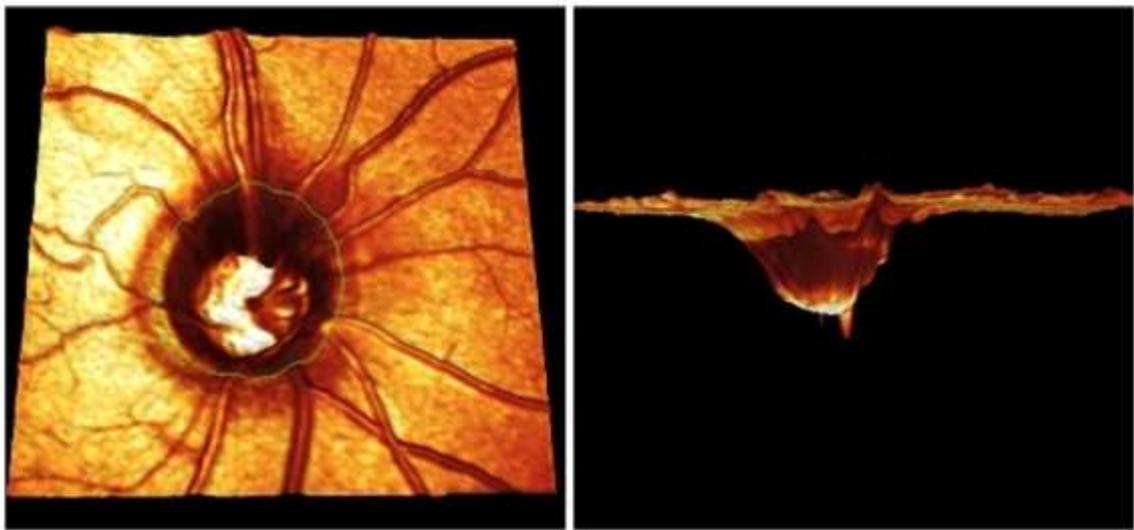


Figura 15 – Immagine Tomografica 3D-mensionale del nervo ottico

#### 2.7.5 Perimetria

Il campo visivo può essere rappresentato come una struttura tri-dimensionale simile ad una collina con una pendenza crescente, quantificando o mappando il campo visivo, soprattutto alla periferia e agli estremi dello stesso. La capacità visiva è massima nel punto in cui si posiziona la fovea, e poi decresce progressivamente verso la periferia.

Esistono due tipologie di perimetria: perimetria statica e perimetria cinetica, che si differenziano a seconda di come vengono proiettate le luci sullo schermo di analisi verso il paziente. L'esame del campo visivo effettuato permette di rilevare perdite assolute e relative di sensibilità retinica, portando in evidenza eventuali difetti periferici e/o centrali, motivo per cui risulta estremamente utile per la valutazione all'esordio e nella progressione delle patologie oculari, tra cui proprio il glaucoma.

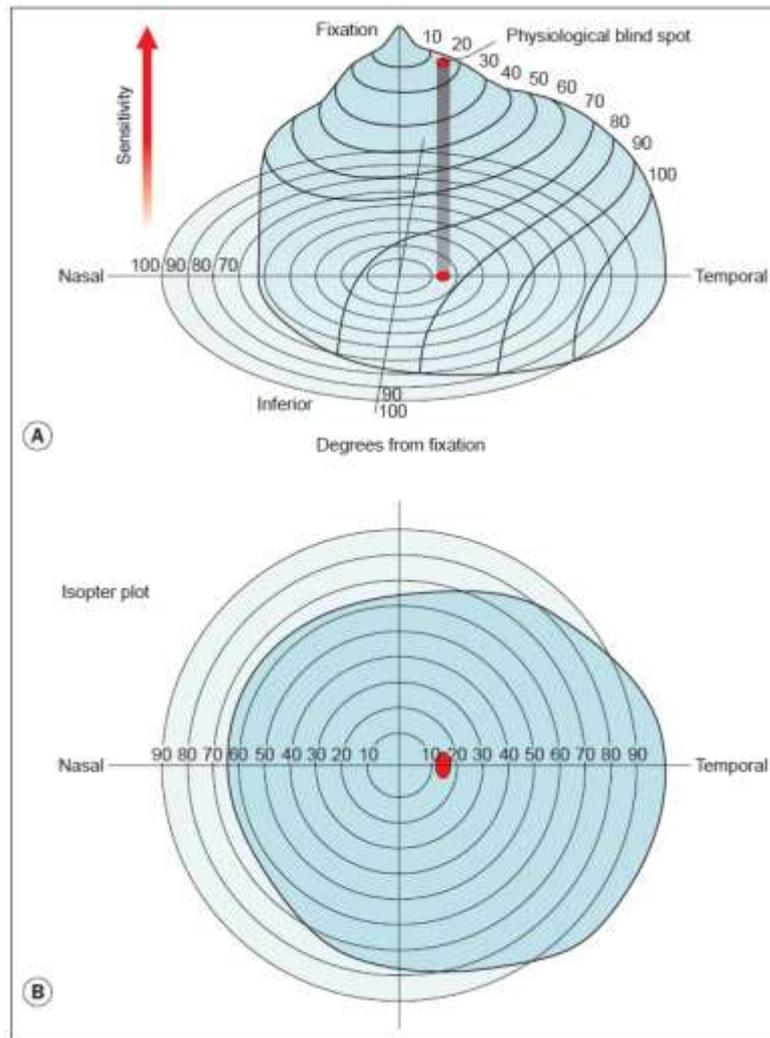


Figura 16 – Perimetria, collina di visione (A), tracciato ioptero (B)

La zona rossa in Figura 16, è dove si colloca il punto cieco, solitamente fra i 10° e i 20° temporalmente.

# 3. TRATTAMENTI MEDICI E CHIRURGICI DEL GLAUCOMA

---

Risulta importante fornire una spiegazione quanto più completa possibile sulle metodiche terapeutiche del glaucoma, sia dal punto di vista del trattamento farmacologico, sia dal punto di vista chirurgico.

La maggior parte delle medicazioni vengono somministrate al paziente per via topica, ovvero somministrazione del farmaco o della sostanza farmacologicamente attiva per via locale, sfruttando le proprietà stesse della sostanza o del suo veicolo e dei suoi eccipienti, così che l'azione farmacologica venga esplicata direttamente sulla cute, mucosa sede della somministrazione. Nel trattamento topico della malattia, può verificarsi a volta, anche un assorbimento sistemico, che risulta poi in effetti collaterali avversi a livello sistemico.

Nel caso dell'oftalmologia, le molecole vengono fornite sotto forma di colliri, applicati direttamente sul bulbo oculare. L'assorbimento sistemico può essere minimizzato tramite occlusione del dotto lacrimale, mostrato in figura 18, dopo l'applicazione delle gocce: semplicemente chiudendo gli occhi per 3 minuti si può ottenere un riduzione dell'assorbimento sistemico di circa il 50%, e questo effetto può essere aumentato semplicemente applicando una pressione digitale sul sacco lacrimale. Tali accortezze hanno anche il duplice effetto di prolungare il tempo di contatto tra il farmaco e l'occhio.

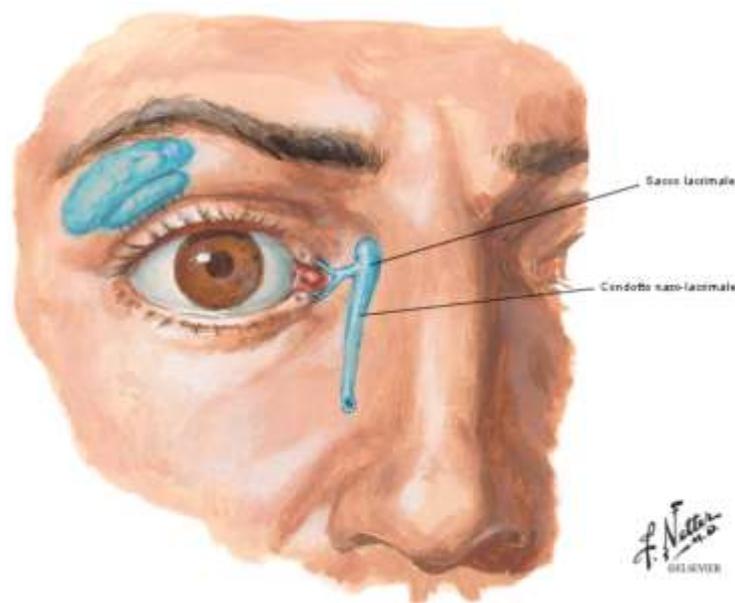


Figura 17 – Apparato lacrimale in situ

Se trattata allo stadio precoce, si hanno buone possibilità di rallentare o addirittura fermare completamente la progressione della malattia tramite medicazioni; là dove invece ce ne sia bisogno, si può intervenire sulla sede anatomica tramite trattamento laser, o tramite intervento chirurgico.

Dal momento in cui la malattia viene diagnosticata, il trattamento clinico comincia solitamente con la definizione di un obiettivo, definito da una pressione specifica che si vuole raggiungere nel paziente specifico; questa pressione definita, sarà il riferimento secondo quale nessun altro tipo di danno verrà provocato all'interno dell'occhio, sul nervo ottico. Se si dovesse trattare una situazione, con un nervo ottico che abbia già subito un danneggiamento, e che tale danneggiamento sia stato valutato e stimato tramite tecniche di imaging o di testing in loco, si renderà necessario stabilire una IOP più bassa.

Non sono presenti linee guida standardizzate per la definizione delle pressione oculare durante tali trattamenti, di conseguenza si sfruttano dati raccolti da vari istituti e associazioni attraverso diversi studi, tra cui l'Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) e il Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) i quali suggeriscono come target, una IOP del 25-30% più bassa di quella nominale iniziale del paziente.

## **3.1 Trattamenti Topici e Sistemici Farmacologici**

### **3.1.1 Derivati delle Prostaglandine**

La principale modalità di azione della classe delle prostaglandine è l'aumento del flusso di uscita dell'umore acqueo attraverso il canale uveo-sclerale, sebbene aumento del flusso tramite trabecolato e altri tipi di meccanismi sono stati identificati. L'effetto di diminuzione della IOP è in linea generale più evidente rispetto alle altre alternative terapeutiche, nonostante che la classe dei beta-bloccanti possono fornire spesso effetti quasi equivalenti; è da puntualizzare comunque che la classe delle prostaglandine sono sempre preferite come prima linea di terapia rispetto ai beta-bloccanti, a causa degli effetti sistemici proprio di quest'ultimi, che hanno incidenza più alta. La durata d'azione di questi farmaci può estendersi fino anche a diversi giorni, ma solitamente viene somministrata una dose tramite collirio una volta die (la sera).

L'effetto collaterale più comune è l'iperemia congiuntivale, cioè l'aumento della quantità di sangue circolante nel tessuto della congiuntiva, causata da dilatazione dei vasi capillari; molto comune è la perdita di tessuto grasso peri-orbitale, e più raramente si manifesta una retrazione palpebrale. Se una prostaglandina non riesce a produrre un efficace effetto, si può procedere ad un aumento del dosaggio, anche se recenti studi suggeriscono che l'uso di più di una tipologia di PG può produrre un effetto additivo, e in situazione di sovradosaggio porterebbe ad un effetto avverso, aumentando la IOP.

### 3.1.1.1 Effetti collaterali

- **OCULARI**

- Hyperemia congiuntivale.
- Allungamento, ispessimento, iper-pigmentazione e occasionale aumento delle ciglia.
- Irreversibile iper-pigmentazione dell'iride, accade in più di un quarto dei pazienti dopo i 6 mesi. La più alta incidenza si ha con le iride di colore verde-marrone, più bassa nelle iridi di colore giallo-marrone e più scarsa nelle iridi di colore blue-grigio/marrone. È causata da un aumento dei granuli pigmentati all'interno della superficie dello stroma, più che in un aumento del numero dei melanociti.

- Iper-pigmentazione della pelle perioculare, comune ma reversibile.
- Edema maculare cistoide, provocato dall'uso delle PG prima di un intervento chirurgico.

- Uveite anteriore.
- Cheratite Erpetica.

- **SISTEMICI** – gli effetti collaterali includono, mal di testa occasionali, emicranie in individui predisposti, sensazione generale di malessere, mialgia, rash cutaneo

### 3.1.2 Beta-Bloccanti

A differenza delle PG, il principale effetto dei beta-bloccanti è la riduzione della IOP tramite la diminuzione della produzione di umore acqueo, mediato da un effetto sull'epitelio del corpo ciliare. In circa il 10% dei casi, la risposta fisiologica a questa classe di composti chimici decresce nel tempo, (tachifilassi) condizione in cui la somministrazione della stessa molecole, a piccoli dosaggi ma ripetuta ad intervalli brevi di tempo, provoca una condizione di assuefazione o adattamento dell'organismo, portando come risultato alla perdita dell'effetto terapeutico della molecola, spesso anche nell'arco di alcuni giorni.

I beta bloccanti possono essere assunti per via topica (colliri) o per via sistemica, ma l'uso di entrambi in contemporanea potrebbe limitarne l'effetto combinato, e addirittura aumentare il rischio di effetti collaterali a livello sistemico. I beta bloccanti non dovrebbero essere mai somministrati durante le ore notturne, poiché causano una forte caduta di pressione sanguigna quando il paziente sta dormendo, andando così a ridurre la perfusione del disco ottico e potenzialmente, e causando un deterioramento del campo visivo; essendo poi la produzione di umore acqueo dimezzata durante il ciclo notturno a causa dell'effetto circadiano, l'effetto medicinale dei beta-bloccanti, se assunti di notte, non sarebbe così incisivo.

Questa classe di medicinali va solitamente preferita, quando si tratta soltanto uno dei due bulbi oculari, questo poiché a differenza delle PG, i beta bloccanti non portano agli spiacevoli effetti collaterali a livello oculari visti in precedenza, e sono quindi indicati per tutti quei pazienti affetti da

hyperemia congiuntivale, infiammazione oculare, edema maculare cistoide, o se posseggono una storia di cheratite erpetica.

### **3.1.2.1 Effetti Collaterali**

- **OCULARI**
  - Allergie e cheratite punctata
- **SISTEMICI**
  - Broncospasmi. Fatale se associato ad una precondizione asmatica o altre patologie irreversibili dei tratti respiratori. Circa 1 paziente su 50 sviluppa una patologia irreversibile dei tratti respiratori, richiedente trattamento, all'interno di un arco temporale di 12 mesi dall'inizio dell'assunzione topica dei beta-bloccanti.
    - Cardiovascolopatie: arresto cardiaco, bradicardia, peggioramento dell'insufficienza cardiaca e ipotensione. Tutte queste patologie sono state riportate con più alta incidenza nei pazienti sotto trattamento con beta bloccanti.
    - Effetti collaterali minori: disordini del sonno, ridotta tolleranza fisica, allucinazioni, confusione, depressione, affaticamento, mal di testa, nausea, vertigini, diminuzione della libido e dislipidemia.

### **3.1.3 Alpha-2 Antagonisti**

I recettori Alpha-2 oculari, se stimolati, diminuiscono la sintesi di umore acqueo attraverso effetto sull'epitelio ciliare e aumentano il flusso uscente attraverso la via uveosclerale, probabilmente dovuto ad un effetto neuroprotettivo. Questa classe di farmaci attraverso la barriera emato-encefalico e dovrebbe quindi essere utilizzata con grande cautela, in particolar modo nei soggetti più giovani e nei bambini, poiché casi di depressione e ipotensione del CNS (sistema nervoso centrale), sono stati registrati per questi soggetti, e sono dunque controindicati sotto un'età di 2 anni. Possono aumentare una condizione di insufficienza vascolare. Gli alpha-2 antagonisti non vanno prescritti assieme ad antidepressivi inibitori della mono-ammino ossidasi, poiché si rischia una crisi ipertensiva.

### **3.1.4 Inibitori Topici della Carbonio Anidrase (somministrazione topica)**

La classe dei farmaci inibitori della carbonio anidrase (CAI) sono simili dal punto di vista chimico alla struttura degli antibiotici sulfamidici. La loro azione di abbassamento della IOP è dovuto a una diminuzione della secrezione acquosa, e sono usati tramite trattamento topico dalle 3 alle 2 volte al giorno, a seconda se il trattamento sia monoterapico o aggiuntivo.

La loro azione è simile ma meno marcata rispetto a quella dei beta bloccanti, ma si ipotizza che possiedano anche un aggiuntivo effetto neuroprotettivo. Nonostante la reazione incrociata fra somministrazione sistemica e somministrazione topica sia non comune, gli inibitori della carbonio

anidrase sono controindicati in pazienti allergici agli antibiotici sulfamidici, inoltre la somministrazione contemporanea per via sistemica e topica non sembra produrre effetti additivi.

### **3.1.5 Inibitori topici della Carbonio Anidrase (somministrazione sistemica)**

Inibitori della carbonio anidrase (CAI) somministrati per via sistemica sono in genere usati per il trattamento per breve periodo, in particolar modo per pazienti con glaucoma acuto. A causa degli effetti collaterali a livello sistemico, un loro uso per periodi di tempo prolungati è riservato solo a pazienti a forte rischio di perdita del campo visivo.

### **3.1.6 Miotici**

I miotici sono agonisti colinergici e sono attualmente usati prevalentemente usati per il trattamento del glaucoma ad angolo chiuso, anche se erano inizialmente la terapia di riferimento per il trattamento del glaucoma ad angolo aperto. I miotici inducono la contrazione dello sfintere della pupilla, che come tale, trascina i margini dell'iride, allontanandoli dal trabecolato, e andando ad aprire l'angolo attraverso il quale l'umore acqueo ricircola fino alla camera anteriore. Un secondo effetto è quello che provoca la contrazione del muscolo ciliare, il quale incrementa la quantità di flusso acquoso attraverso il reticolo trabecolare. Effetti collaterali locali includono miosi, dolore alle sopracciglia, cambio del grado di miopia, esacerbazione dei sintomi della cataratta. Difetti del campo visivo risultano più densi e grandi.

Effetti collaterali sistemici sono rari ma possono includere: confusione, bradicardia, broncospasmo, sintomi gastro intestinali e aumento della frequenza di urinazione.

### **3.1.7 Agenti Osmotici**

Gli agenti osmotici abbassano la IOP andando a creare un gradiente osmotico, che forza le molecole acquose a essere spinte dal corpo vitreo al sangue. Sono impiegati quando si rende necessario una riduzione della IOP a breve termine, e non può essere raggiunta mediante altre metodologie d'azione, come nel caso di glaucoma ad angolo chiuso acuto o quando la IOP è estremamente alta prima di un intervento chirurgico.

La loro efficacia risulta tuttavia compromessa nel glaucoma infiammatorio, situazione nella quale l'integrità della barriera ematico-acquosa è ovviamente compromessa. Effetti collaterali possono includere sovraccarico cardiovascolare dovuto ad un aumento del volume extracellulare, ritenzione idrica, mal di testa, mal di schiena, nausea e confusione.

## 3.2 TRATTAMENTO LASER DEL GLAUCOMA

### 3.2.1 Trabeculoplastica Laser

La trabeculoplastica laser (LTP) consiste nella focalizzazione di un raggio laser sul reticolo trabecolare, con obiettivo l'aumento del flusso di umore acqueo in uscita attraverso poi il canale di Schlemm permettendo l'abbassamento della IOP.

#### 3.2.1.1 Trabeculoplastica Laser Selettiva (SLT)

È forse la tecnica più eseguita, diffusasi largamente negli ultimi anni, sfrutta un laser a doppia frequenza a 532 nm, selettiva per la melanina presente all'interno cellule pigmentate del trabecolato, lascia intatte tutte le altre strutture non pigmentate, permettendo di ridurre con conseguente efficacia qualsiasi altro tipo di danno collaterale. In termini di efficacia è simile a una monoterapia farmacologica o alla trabeculoplastica ad argon laser. Il meccanismo di azione include una stimolazione della divisione delle cellule del trabecolato, reclutamento di macrofagi e della matrice extracellulare, anche se queste interazioni non sono state definite con precisione in rapporto di causa-effetto con il trattamento laser.

L'applicazione di questo trattamento è facilitato da una più ampia area di targeting e di trattamento, il quale porta in conseguenza, risultati più consistenti; esistono due protocolli di trattamento (180° e 360°) nonostante i risultati varino, si aspetta una riduzione della IOP compresa fra il 10% e il 40% a 6 mesi in pazienti reattivi, circa il 25%.

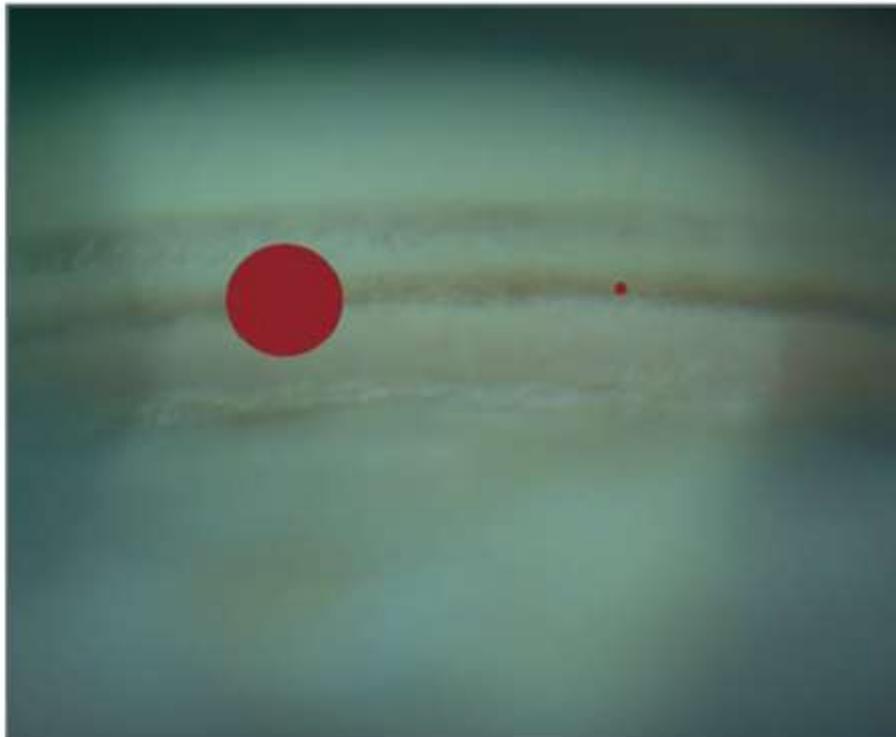


Figura 18 – Confronto aree di targeting SLT (sx) e ALT e MLT (dx)

L'occhio controlaterale sostiene anch'esso di solito un abbassamento della IOP, e trattamenti coniugati farmacologici non sembrano collegarsi ai risultati della terapia laser. L'effetto decresce generalmente nel tempo, ma data l'assenza di danno termico nei tessuti, il trattamento può essere ripetuto con successo, anche se all'inizio dovesse risultare infruttuoso. L'energia fornita al reticolo trabecolare è molto minore rispetto alle tecniche con argon laser, ed eventuali complicazioni sono di carattere blando e includono una lieve infiammazione che provoca una piccola sensazione di disagio, formazione di sinechie periferiche anteriori (PAS) e aumento della IOP. Quest'ultima risulta essere di natura più rilevante nel caso di tessuti con densa pigmentazione, per i quali quindi ulteriori trattamenti devono essere evitati.

Fra le complicanze più serie, vengono riportate per decrescente incidenza anche cheratite da Herpes simplex e edema maculare.

Il setting iniziale dell'impulso è a 0.8 mJ (il range di energia usato varia tra 0.3 e 10 mJ, dipendente largamente dalla pigmentazione) con durata di 0.3 ns, mentre lo spot di focalizzazione ha larghezza di 400  $\mu\text{m}$  (fornendo, come apprezzabile in figura 18 un'area 64 volte più estesa rispetto alla tecnica ALT).

Vengono effettuate 50 applicazioni ad intervalli regolari per un angolo di 180°, praticando poi in trattamenti successivi, applicazioni sui rimanenti 180° se l'abbassamento della IOP risultasse non soddisfacente.

### **3.2.1.2 Trabeculoplastica ad Argon Laser (ALT)**

Tecnica lungamente utilizzata in tecnica oculistica, sfrutta un raggio laser focalizzato a scopo di ridurre la IOP, e porta in sostanza risultati comparabili alla tecnica SLT tramite simili meccanismi e in aggiunta tramite la formazione di un'apertura meccanica nello spazio del reticolo trabecolare. La potenza trasmessa dal laser comporta il danneggiamento termico dello stesso trabecolato, ragione per cui non si eseguono trattamenti ripetuti.

Le complicazioni post trattamento includono anche in questo caso sinechie periferiche anteriori (PAS), aumento acuto della IOP, edema cistoide maculare e uveite anteriore.

Il setting iniziale è la focalizzazione con uno spot di grandezza di 50  $\mu\text{m}$ , con impulso di durata di 0.1 s, potenza di 700 mW (il range di potenza usato varia tra 400 e 1200 mW, dipendente anch'esso dalla pigmentazione). Il fascio per il puntamento è focalizzato sulla giunzione fra il tessuto pigmentato e non pigmentato del reticolo trabecolare, assicurando un puntamento pulito e circolare.

Se la potenza risulta inadeguata, si aumenta con step compresi fra 50 e 200 mW. Anche in questa tecnica vengono effettuate 50 applicazioni ad intervalli regolari per un angolo di 180°, praticando poi in trattamenti successivi, applicazioni sui rimanenti 180° se l'abbassamento della IOP risultasse non soddisfacente.

### 3.2.1.3 Iridotomia laser

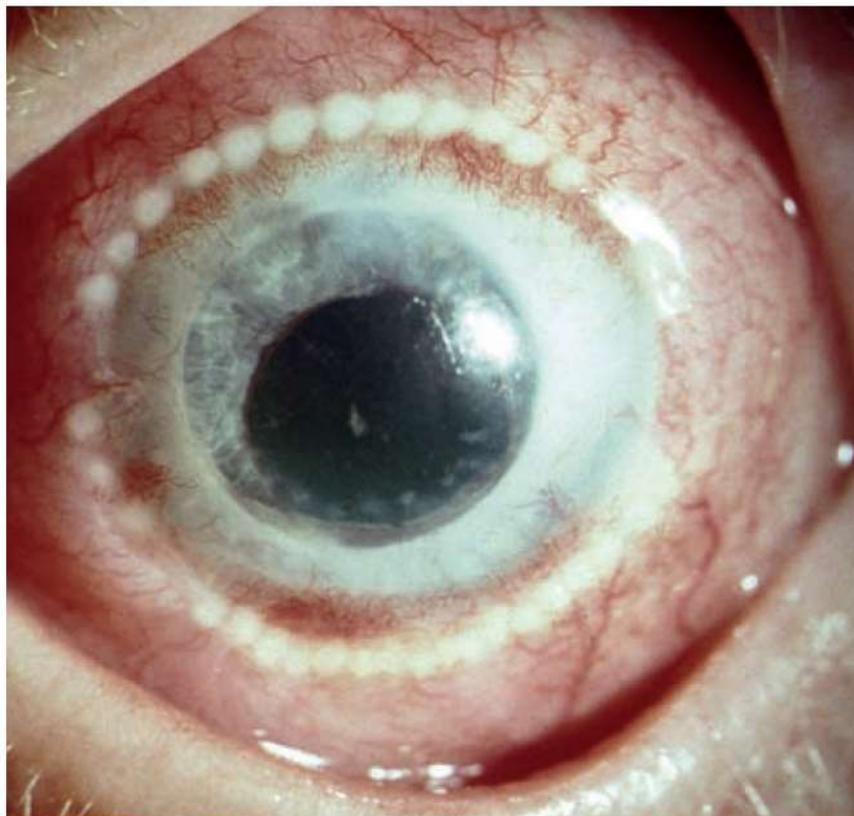
L'iridotomia laser viene usata principalmente per il glaucoma ad angolo chiuso, ma può essere indicata anche per glaucoma ad angolo secondario con block pupillare; effettuato anche in casi di sindrome da dispersione di pigmento.

### 3.2.1.4 Criablazione Diodo Laser

L'ablazione tramite diodo laser, abbassa la IOP distruggendo parte dell'epitelio secretorio ciliare, e di conseguenza riducendo la quantità di umore acqueo secreto. In passato è stato utilizzato per il trattamento di glaucoma secondario allo stadio finale incontrollato; attualmente è molto sfruttato su pazienti sui quali la prognosi per devices di drenaggio impiantati chirurgicamente risulta negativa. Per un adeguato controllo della pressione, deve essere effettuata più di una sessione di trattamento.

Le complicanze che possono nascere sono moderato dolore post-operatorio e l'infiammazione del segmento anteriore risulta comune, così come un temporaneo aumento della IOP durante le prime settimane. Complicanze di natura più importante risultano essere invece rare ma includono ipotonia cronica, ptisi bulbi, emorragia supracoroidale, decompensazione corneale e distacco della retina.

La larghezza degli spot sono fissati, la potenza viene settata fra 1500 e 2000 mW, e durata tra 1.5 e 2 s, e le bruciature vengono effettuate su tutta la periferia del limbus (360°) evitando i fasci neurovascolari a ore 3 e ore 9 sulla circonferenza.



**Figura 19 – Occhio in post operatorio dopo trattamento di criablazione laser**

### 3.2.1.5 Iridoplastica Laser

L'iridoplastica laser viene effettuata per allargare l'angolo della camera anteriore tramite contrazione della zona periferica dell'iride, allontanandola dal recesso dell'angolo, e può essere usata per interrompere un episodio acuto di chiusura dell'angolo. Le complicazioni tendono ad essere lievi, ma ad un trattamento persistente viene associato un picco d'aumento della IOP.

## 3.3 TRABECULECTOMIA

La trabeculectomia è la tecnica chirurgica di filtrazione che abbassa la IOP creando una fistola, protetta da una falda superficiale sclerale, permettendo all'umore acqueo di fuoriuscire dalla camera anteriore verso lo spazio sub tenone. La tecnica va a rimuovere chirurgicamente una parte del reticolo trabecolato, e formando una nuova via di fuoriuscita dell'umore acqueo; quando eseguita con successo, permette al liquido di drenare dall'interno dell'occhio, in un nuova area sub-congiuntivale dove viene progressivamente assorbita dal sistema circolatorio, o filtrato attraverso il sistema lacrimale.

In tale procedura una sacca viene creata nella congiuntiva (figura 20 A), che viene irrorata con farmaci anti-scarring (e.g. mitomycin o 5-fluoracile) a scopo di prevenire la formazione di tessuti cicatriziali che possono andare a bloccare la nuova escape-route; questa rappresenta la principale ragione di fallimento di questo trattamento.

Successivamente si incide la sclera fino alla cornea, dove un blocco di tessuto sclerale, incluso una parte del reticolo trabecolare e del canale di Schlemm, formando un passaggio verso la camera anteriore (figura 20 B).

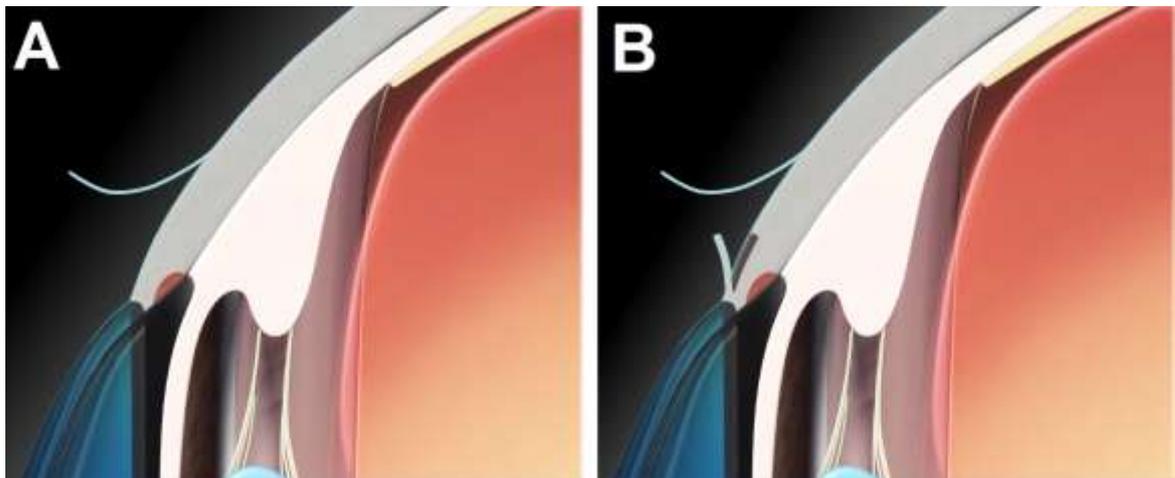


Figura 20 – Incisione della congiuntiva (A) e della sclera fino alla cornea (B)

Si procede a rimuovere anche una piccola porzione dell'iride (Iridectomia) poiché questa potrebbe andare a ostruire il passaggio dall'interno (figura 21 C). La sacca viene poi suturata nella sua posizione nativa, e le suture possono essere rimosse gradualmente un paio di settimane dopo l'intervento, andando a ottenere un aggiustamento del deflusso acqueo in modo da raggiungere la pressione voluta, e nel contempo evitando complicazioni dovute ad un abbassamento troppo elevato

della IOP; infine la congiuntiva viene riposizionata a coprire la porzione, sede dell'intervento. Dopo l'intervento, che si effettua solitamente sulla parte superiore dell'occhio, l'umore acqueo comincia ad essere drenato all'interno di un'area di filtraggio chiamata "Bleb" sotto l'area congiuntivale (figura 21 D), e completamente coperta alla vista dall'esterno dalla palpebra superiore dell'occhio.

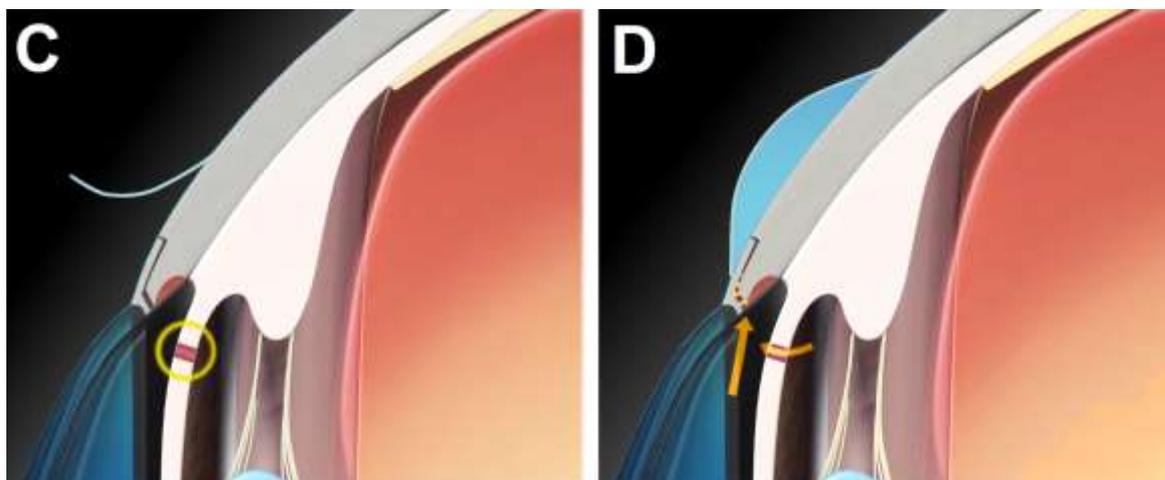


Figura 21 – Rimozione di una parte dell'iride (C) e formazione del bleb (D)

Questa metodologia operativa viene eseguita in condizioni in cui ogni altra terapia, di tipo conservativo, sia risultata insufficiente o abbia completamente fallito nel controllo adeguato della IOP. Intervenendo chirurgicamente e modificando la conformazione anatomica nativa, è una tecnica adeguata per pazienti in cui la somministrazione di dosi elevate di uno o più molecole attive possa risultare pericolosa; è anche effettuata quando si osserva nel paziente una progressiva deteriorazione della condizione di salute dell'occhio nonostante sembri mantenuto un controllo adeguato sulla IOP (incluso bassa compliance con il trattamento medico).

La tecnica anche se efficace non è esente da complicazioni, che potrebbero essere:

- sovradosaggio di anti-metaboliti durante la fase operatoria
- aderenze della camera anteriore (goniosinechie), dovute a blocco pupillare, filtrazione eccessiva, glaucoma maligno
- fallimento del drenaggio
- leakage del Bleb
- infezione (blebite) e endoftalmite

### 3.4 Shunts per il Drenaggio

I devices per drenaggio da glaucoma (GDD) creano un canale di comunicazione tra la camera anteriore e lo spazio al di sotto della capsula di Tenone attraverso un tubo che viene fissato posteriormente, all'interno di uno spazio (reservoir) epiclerale ricavato dal chirurgo. Il mercato di questi dispositivi è vario e sviluppato, alcuni di questi devices sono dotati di valvole pressione-dipendenti per la regolazione del flusso.<sup>[9]</sup> Questo tipo di metodologia operativa si affida al gradiente

naturale di pressione che si crea tra la camera anteriore e lo spazio sub-congiuntivale, e limitato dalla formazione della capsula di tessuto che si viene a creare nell'intorno dell'impianto durante le settimane successive all'operazione.

L'idea affida in prima fase il drenaggio dell'umore acqueo alla formazione di un Bleb sotto congiuntivale simile a quello della trabeculectomia, tuttavia con il passare del tempo, indicativamente dopo la prima settimana, il bleb si riduce in volume e il liquido trova numerosi altri percorsi attraverso cui essere drenato, quali:

- diffusione nella congiuntiva
- diffusione nel sistema venoso della sclera e della congiuntiva
- potenziali percorsi linfatici

Si differenziano a seconda della metodologia usata dai dispositivi, procedure ab-esterno e ab-interno.

Nel corso degli anni, forme, dimensioni, e nuovi sistemi valvolari sono stati aggiunti al concetto base di questo dispositivo, che si è rivelato offrire risultati comparabili a quelli ottenuti con la tecnica della trabeculectomia, anche se quest'ultima continua ad essere sfruttata abbondantemente. Esempi di impianti GDD sono i Molteno, i Barveldt, gli Ahmed.<sup>[10][11]</sup>

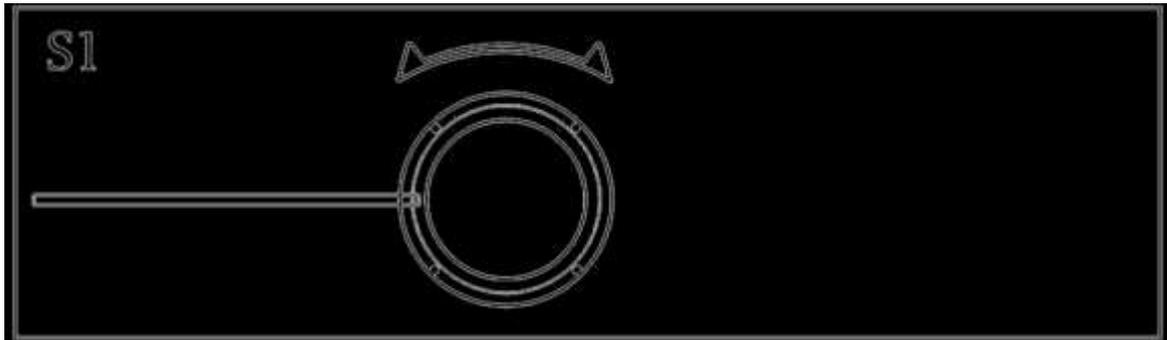
### **3.4.1 Indicazioni per l'impianto**

Le circostanze in cui i GDD risultino più performanti rispetto alla trabeculectomia non sono state ancora definite in modo completo, soprattutto perché il numero di fattori da prendere in considerazione sono innumerevoli, tra cui anche l'esperienza personale e il giudizio soggettivo del chirurgo; tuttavia delle linee guida si delineano facilmente e comprendono:

- pazienti con occhi ricchi di tessuto cicatriziale che preclude un taglio pulito e preciso della congiuntiva
- glaucoma incontrollabile con altre terapie, inclusa trabeculectomia con somministrazione di anti-metaboliti
- glaucoma secondario, laddove altri approcci chirurgici abbiano minore probabilità di riuscita (glaucoma neurovascolare, glaucoma in seguito a rottura del segmento anteriore)
- glaucoma di tipo congenito, laddove altre procedure non sono risultate efficaci

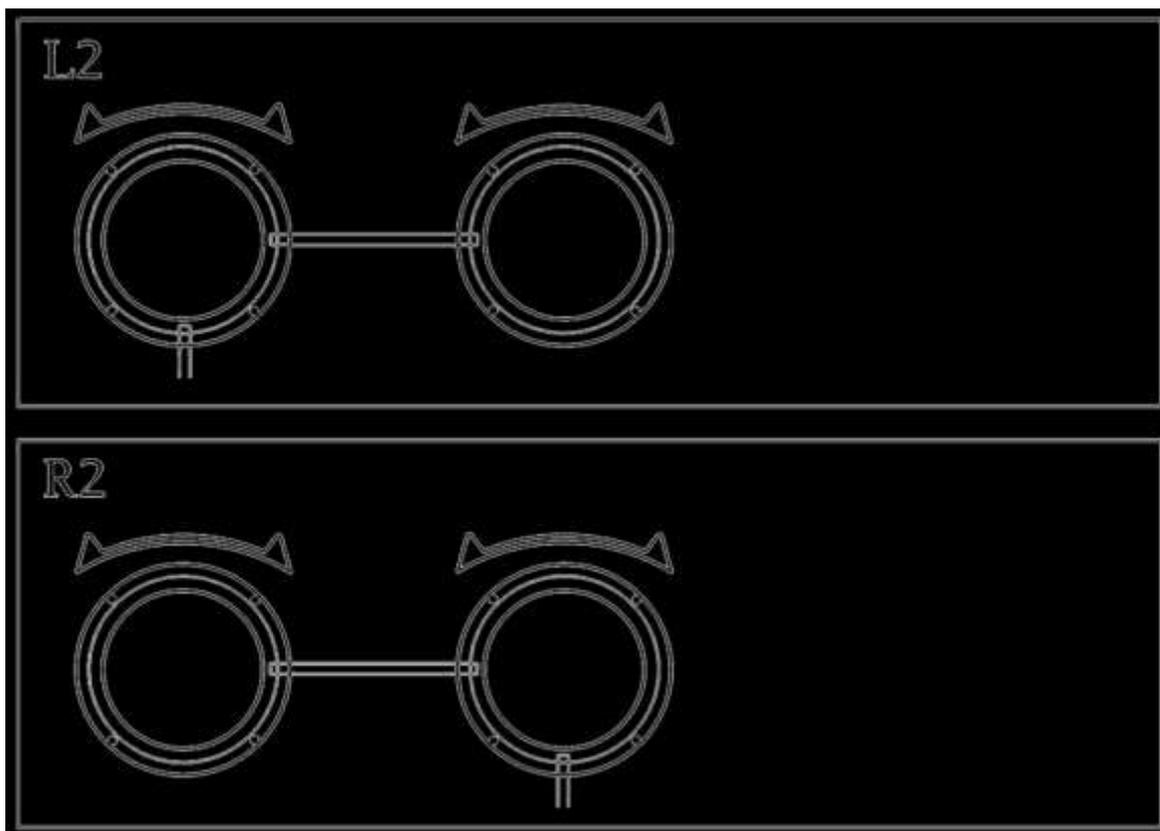
### 3.4.2 Impianti Ab Externo

#### 3.4.2.1 Molteno (S1) Single Plate



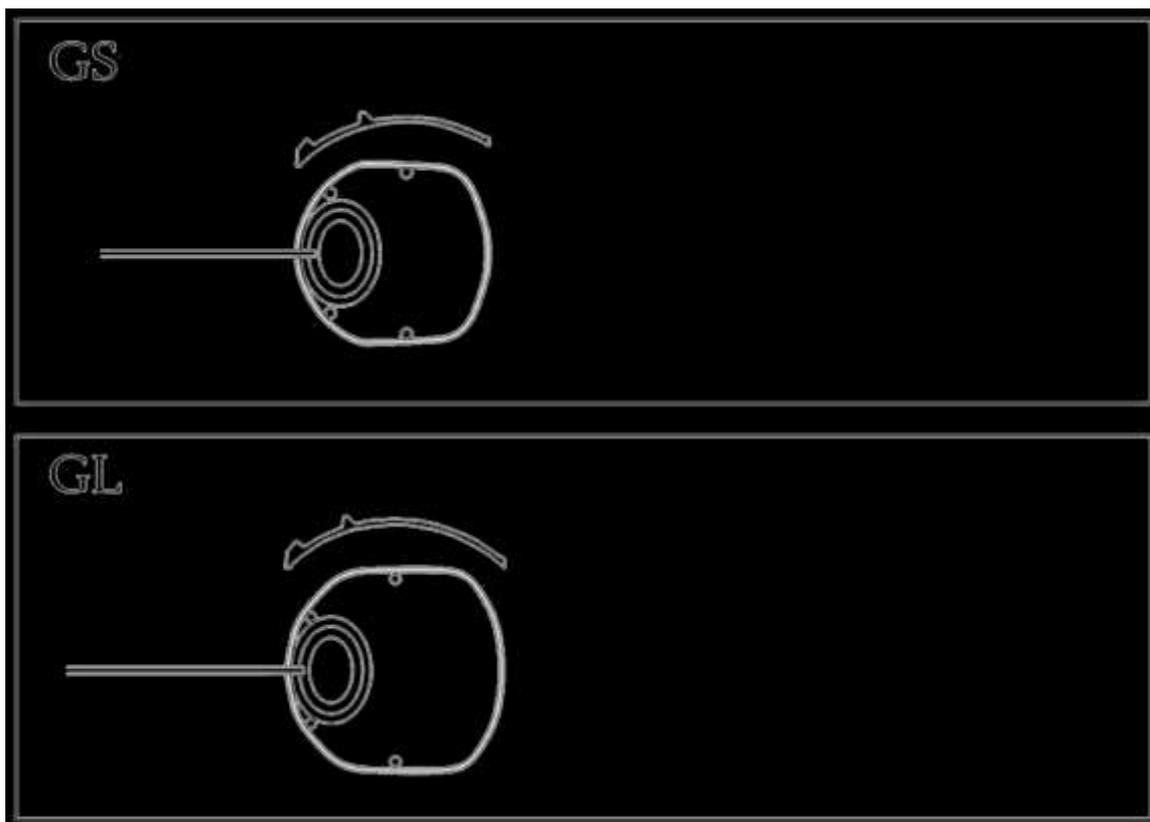
Descrizione	Pro	Cons	Risultati
Plate in polypropilene $S=133 \text{ mm}^2$  Tubo in silicone $ID=0.30\text{mm}$ $ED=0.63\text{mm}$  Non valvolato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facile da impiantare</li> <li>- Drenaggio veloce dell'umore acqueo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nessuna resistenza lungo il tubo</li> <li>- Ipotonia prematura</li> <li>- Appiattimento camera anteriore</li> <li>- Incapsulazione del bleb</li> <li>- Facile occlusione del tubo</li> </ul>	La percentuale di successo si attesta intorno fra il 58% e il 98%. Il dispositivo diminuisce la IOP del 50% a 2 mesi dall'impianto.  Viene rilevata eccessiva ipotonia ( $IOP \leq 5\text{mmHg}$ ) a 3 giorni dall'impianto, aumentando poi ad un valore normale di circa 20mmHg. Si è ottenuta una riduzione delle medicazioni del 30%

### 3.4.2.2 Molteno (L2-R2) Double Plate



Descrizione	Pro	Cons	Risultati
Plate in polypropilene $S=266 \text{ mm}^2$  Tubo in silicone $ID=0.30\text{mm}$ $ED=0.63\text{mm}$  Non valvolato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Larga area di drenaggio</li> <li>- Miglior controllo della fase ipertensiva</li> <li>- Miglior controllo della IOP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rischio più elevato dovuto alla grandezza dell'impianto</li> <li>- Appiattimento camera anteriore</li> <li>- Incapsulazione del bleb</li> <li>- bassa resistenza al flusso nelle prima fase post operatoria</li> </ul>	Nella fase post operatoria la fase ipertensiva è evitato riducendo la IOP iniziale ad un valore stabile di 15mmHg. E' possibile ridurre le medicazioni da 2.0 a 0.7

### 3.4.2.3 Molteno 3 (GS-GL)



Descrizione	Pro	Cons	Risultati
Plate in polypropilene $S=185 \text{ mm}^2$  Tubo in silicone $ID=0.34\text{mm}$ $ED=0.64\text{mm}$  Non valvolato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- operazione chirurgica a singolo quadrante</li> <li>- drenaggio immediato o ritardato</li> <li>- bleb di dimensione ridotta, più sottile e permeabile</li> <li>- regolazione del flusso tramite pressione della cresta</li> <li>- basso spessore</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- appiattimento camera anteriore</li> <li>- ipotonia</li> </ul>	<p>In un follow-up a 18 mesi dall'intervento, si dimostra a visita una riduzione del 56% della pressione con un rate di successo all'ultima visita di controllo del 78% accompagnato da una condizione di persistente ipotonia nel 22% dei pazienti.</p> <p>Le medicazioni topiche vengono ridotte del 30%</p>

### 3.4.2.4 Ahmed S2 Glaucoma Valve



Descrizione	Pro	Cons	Risultati
<p>Plate in polypropilene  <math>S=184 \text{ mm}^2</math>  <math>h = 1,6\text{mm}</math>  <math>l = 16\text{mm}</math>  <math>w = 13\text{mm}</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- impianto in singola operazione</li> <li>- ridotto rischio di ipotonia grazie al sistema valvolare</li> <li>- nessun isolamento intraoperatorio del muscolo retto</li> <li>- device con basso spessore, facile da impiantare</li> <li>- area di drenaggio più grande</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sistema valvolare non affidabile, possibile ipotonia e inversione del flusso</li> <li>- formazione di un bleb di grandi dimensioni</li> <li>- numero di complicanze post operatorie più alto rispetto a tecniche di micro-impianto</li> <li>- biocompatibilità più bassa rispetto ad altri tipi di siliconi</li> </ul>	<p>A visita di follow-up di 1 anno si ottiene una riduzione della IOP del 61%. Iperemia e appiattimento della camera anteriore sono le complicazioni maggiori.</p>
<p>Tubo in silicone  <math>l = 25,4 \text{ mm}</math>  <math>ED=635 \mu\text{m}</math>  <math>ID = 305 \mu\text{m}</math></p>			
<p>Valvola in silicone e membrana elastomerica            Range 8-12mmHg</p>			

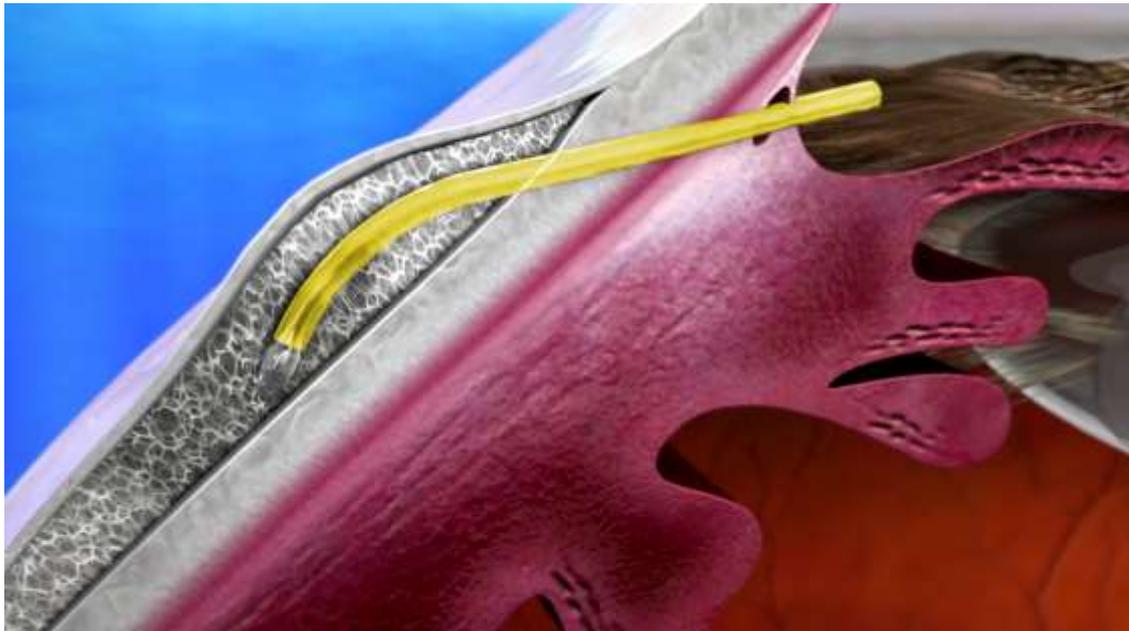
### 3.4.2.5 Ahmed FP7 Glaucoma Valve Flexible Plate



Descrizione	Pro	Cons	Risultati
<p>Plate in polypropilene  <math>S=184 \text{ mm}^2</math>  <math>h = 2,1\text{mm}</math>  <math>l = 16\text{mm}</math>  <math>w = 13\text{mm}</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- impianto in singola operazione</li> <li>- ridotto rischio di ipotonia e collassamento della camera anteriore grazie al sistema valvolare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sistema valvolare non affidabile, possibile ipotonia e inversione del flusso</li> <li>- formazione di un bleb di grandi dimensioni</li> </ul>	<p>Riduzione della IOP del 49% e riduzione delle medicazioni del 42% a 5 anni dall'impianto.</p> <p>L'indice cumulativo di fallimento dell'impianto ammonta al 49% con conseguente impianto di nuovo sistema di drenaggio.</p>
<p>Tubo in silicone  <math>l = 25,4 \text{ mm}</math>  <math>ED=635 \mu\text{m}</math>  <math>ID = 305 \mu\text{m}</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nessun isolamento intraoperatorio del muscolo retto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- numero di complicanze post operatorie più alto rispetto a tecniche di micro-impianto</li> </ul>	
<p>Valvola in silicone e membrana elastomerica                      Range 8-12mmHg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- più alta biocompatibilità grazie a silicone di grado medicale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- biocompatibilità più bassa rispetto ad altri tipi di siliconi</li> </ul>	

### 3.4.3 Impianti Ab Interno

#### 3.4.3.1 Xen-45

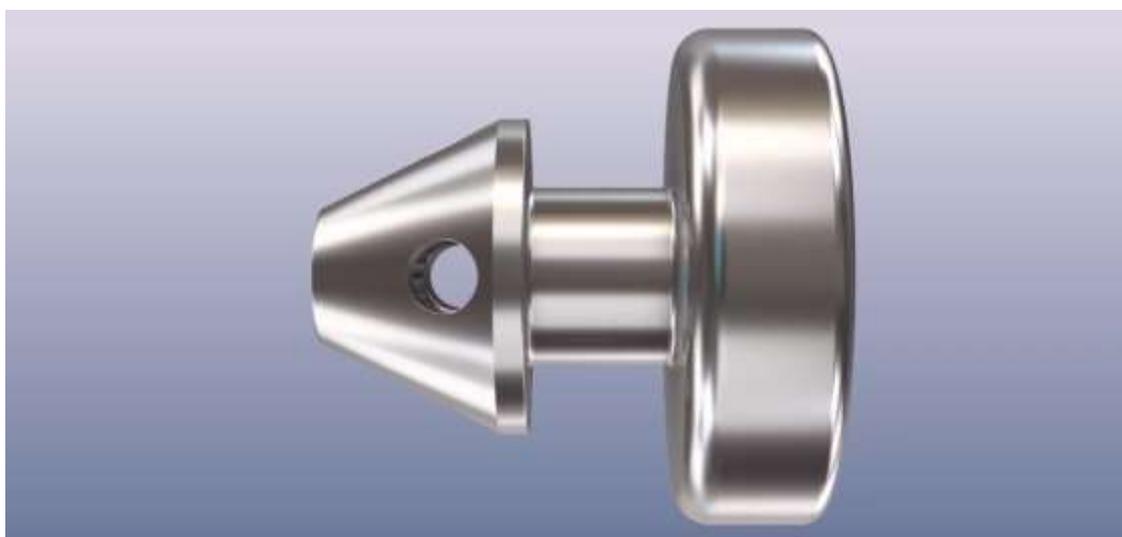


Descrizione	Pro	Cons	Risultati
<p>No Plate</p> <p>Tubo in gelatina porcina</p> <p>l = 6 mm</p> <p>ED=150 µm</p> <p>ID = 45 µm</p> <p>Non valvolato</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alta biocompatibilità del materiale</li> <li>- bassa invasività</li> <li>- alta flessibilità quando idratato dai liquidi oculari</li> <li>- resistenza più alta al flusso uscente, diminuita probabilità di ipotonia</li> <li>- sicurezza a lungo termine dell'impianto</li> <li>- grandezza del bleb ridotta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- impossibilità a posteriori di modificare la posizione dello shunt, a causa dell'idratazione che ne comporta una notevole diminuzione di rigidità</li> </ul>	<p>La IOP media viene diminuita del 60% nel post operatorio, aumentando poi ad un valore più alto nei giorni seguenti.</p> <p>Riduzione in grandezza del bleb nei giorni successivi l'impianto.</p> <p>A follow-up di 24 mesi le medicazioni topiche sono ridotte del 49%.</p> <p>A follow-up di 36 mesi la IOP media è ridotta del 34%.</p>

### 3.4.4 Bypass Attraverso Il Reticolo Trabecolare

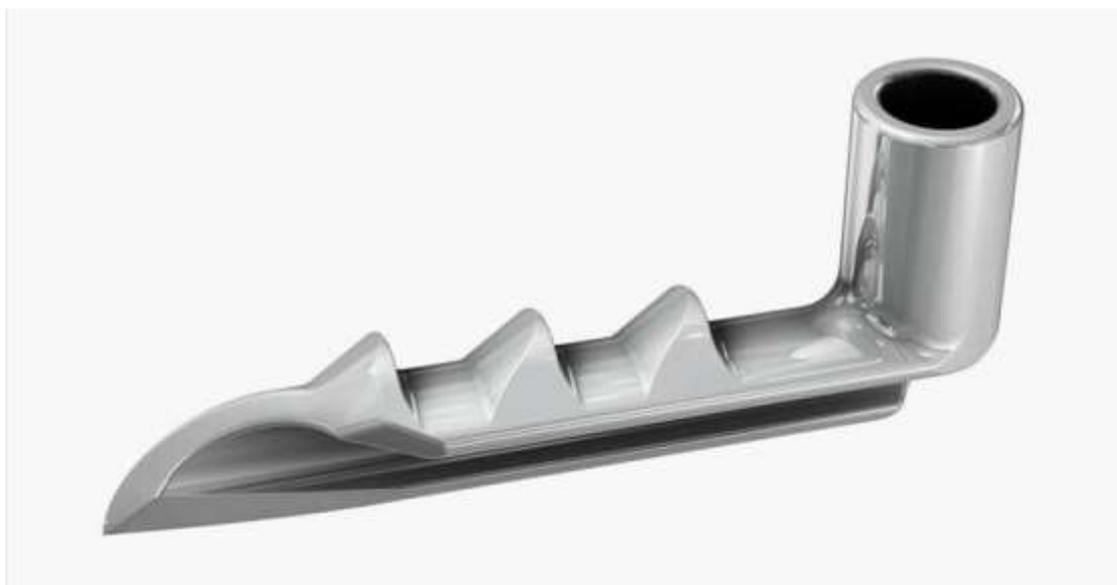
Un altro approccio consiste in una procedura ab-interno (Minimally Invasive Glaucoma Surgery) che dispone il dispositivo sulla porzione iuxta canicolare del reticolo trabecolare, andando a rimuovere o bypassare le pareti del canale di Schlemm permettendo al flusso di ottenere un accesso diretto dalla camera anteriore ai canali collettori oltre il canale di Schlemm.

#### 3.4.4.1 GTS-400 Inject



Descrizione	Pro	Cons	Risultati
Unico pezzo in titanio di grado medicale  I = 360 $\mu\text{m}$ ED = 230 $\mu\text{m}$ ID = 80 $\mu\text{m}$  Non valvolato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chirurgia mini-invasiva per il trattamento del glaucoma (MIGS)</li> <li>- assenza del bleb</li> <li>- efficacia notevolmente aumentata se coadiuvato con intervento di rimozione della cataratta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- adatto al trattamento di forme lieve o moderate di glaucoma</li> </ul>	<p>L'inserimento di 1 dispositivo porta all'aumento di deflusso dell'umore acqueo da <math>0.16 \pm 0.05</math> a <math>0.38 \pm 0.23</math> <math>\mu\text{L}/\text{min}/\text{mmHg}</math>.</p> <p>2 dispositivi portano fino a <math>0.78 \pm 0.66</math> <math>\mu\text{L}/\text{min}/\text{mmHg}</math>.</p> <p>Ad un follow-up di 5 anni, la IOP è diminuita di circa 4 mmHg dal valore di riferimento preoperatorio.</p> <p>Riduzione delle medicazioni di <math>0.5 \pm 0.89</math>.</p>

### 3.4.4.2 GTS-100 L/R

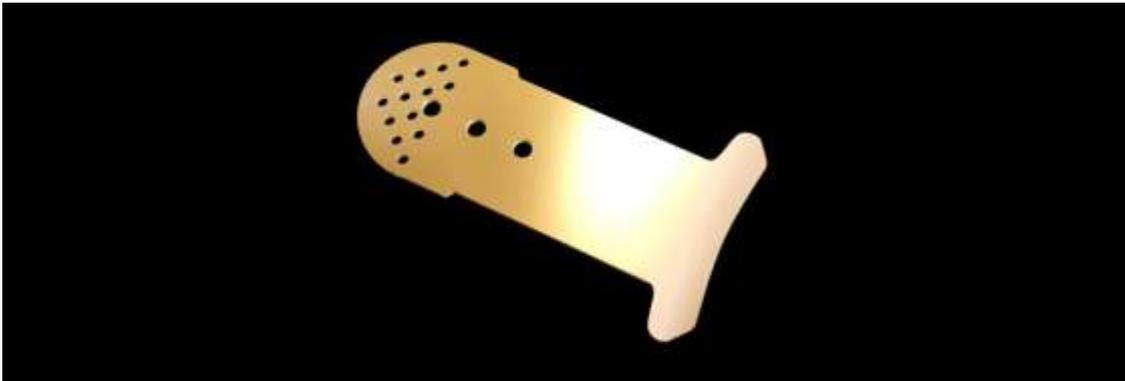


Descrizione	Pro	Cons	Risultati
Unico pezzo in titanio di grado medicale, rivestito di eparina.	- chirurgia mini-invasiva per il trattamento del glaucoma (MIGS)	- adatto al trattamento di forme lieve o moderate di glaucoma	A follow-up di 2 anni, la IOP media si attestava al valore di $15.17 \pm 3.53$ mmHg, e il 63% dei pazienti risultavano completamente liberi da altri tipi di medicazioni.
Corpo l = 1 mm ID = 120 $\mu$ m	- assenza del bleb - efficacia notevolmente aumentata se coadiuvato con intervento di rimozione della cataratta	- richiesta ottima esperienza del chirurgo	La magnitudo di riduzione della IOP è stata riscontrata più alta nei pazienti con IOP più alte in fase pre-operatoria.
Boccaglio l = 250 $\mu$ m ED = 180 $\mu$ m ID = 120 $\mu$ m			Meno dell'1% dei pazienti trattati, hanno necessitato di un secondo intervento.
Non valvolato			

### 3.4.5 Impianti supracoroidali

Gli shunts supracoroidali si basano sul principio che esiste un potenziale gradiente di pressione tra la camera anteriore e lo spazio supracoroidale in grado di forzare il deflusso dell'umore acqueo direttamente nello stesso. Questo creerebbe un flusso unidirezionale di fatto aumentando il deflusso verso la direzione uveo-sclerale. Il problema principale che deriva da questi impianti è il rischio di atrofizzazione del trabecolato.

#### 3.4.5.1 SOLX



Descrizione	Pro	Cons	Risultati
<p>Unico pezzo in oro di grado medicale, 24 carati, peso di 9.2 mg.</p> <p>l = 5.5 mm w = 3.2 mm</p> <p>Lato prossimale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 19 canali</li> <li>- 60 fori di diametro 100 µm</li> </ul> <p>Lato distale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>117 fori di diametro di 110 µm</li> <li>12 canali laterali</li> </ul> <p>Non valvolato</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- elevata facilità di impianto</li> <li>- assenza del bleb</li> <li>- ottima biocompatibilità</li> <li>- evita il reflusso diretto dell'umore acqueo nella subcongiuntiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- adatto al trattamento di forme lieve o moderate di glaucoma</li> <li>- richiesta ottima esperienza del chirurgo</li> </ul>	<p>A follow-up di 52 settimane(13 mesi), capacità di ridurre la IOP del 34% concomitante ad una riduzione di 1.4 delle medicazioni.</p>

### 3.4.5.2 CYPASS



Descrizione	Pro	Cons	Risultati
<p>Poliamide</p> <p>Boccaglio</p> <p>l = 6.35 mm</p> <p>ED = 430 <math>\mu</math>m</p> <p>ID = 310 <math>\mu</math>m</p> <p>3 anelli di</p> <p>detenzione di</p> <p>diametro di 510 <math>\mu</math>m</p> <p>Pori laterali di</p> <p>diametro di 76 <math>\mu</math>m</p> <p>Non valvolato</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- minimamente invasivo</li> <li>- assenza del bleb</li> <li>- ottima biocompatibilità</li> <li>- evita l'appiattimento della camera anteriore</li> <li>- impiantato coadiuvatamente all'operazione di rimozione della cataratta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fluttuazioni della IOP nelle prima 4 settimane postoperatorie</li> <li>- contatto con l'endotelio corneale</li> <li>- facile ostruzione dello stent</li> </ul>	<p>A follow-up di 12 mesi, si ottiene una riduzione della IOP media del 35% rispetto al valore di riferimento preoperatorio, in aggiunta alla riduzione del 49% delle medicazioni topiche per il trattamento del glaucoma.</p>

### 3.4.6 Complicazioni

La percentuale di serie complicazioni è paragonabile a quelle della trabeculectomia con coadiuvata somministrazione di Mitomycina C.

- **Drenaggio eccessivo** - con conseguente ipotonia e svuotamento della camera anteriore, generalmente osservata nei sistemi non equipaggiati di valvola per il controllo del flusso. L'ipotonia prematura post-operatoria viene generalmente provocata da una ferita aperta, dall'infiammazione, o dalla grandezza eccessiva delle fessure per il drenaggio nel bleb. I sistemi dotati di valvole riducono, ma non eliminano l'ipotonia. Fintanto che la profondità della camera anteriore viene mantenuta, l'occhio viene gestito tramite corticosteroidi e iniezione di materiale viscoelastico, ma in caso di contatto lenticolo-corneale o effusione coroidale incontrollate, si richiede un intervento di revisione.

- **Iperemia** - potrebbe presentarsi, più spesso in pazienti soggetti a glaucoma neurovascolare. Può esserne ridotto l'insorgere tramite l'uso di agenti anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) che bloccano la vasculogenesi e l'angiogenesi.

- **Perforazione della sclera** - complicazione rara che si verifica in seguito alle procedure di ancoraggio del plate alla sclera; particolare attenzione va prestata in pazienti con occhi buftalmici (ingrossamento dell'occhio dovuto all'accumulo di liquido) o con patologie collagene vascolari (anomala attività del sistema immunitario contro lo stesso tessuto connettivo)

- **Problemi estrinseci del tubo** - un posizionamento troppo anteriore può causare decompensazione dell'endotelio corneale e sinechia lenticolare, mentre un posizionamento troppo posteriore potrebbe causare un'infiammazione a causa dello sfregamento contro l'iride e formazione di una cataratta se dovesse venire a contatto con la capsula della lente. Il tubo è inoltre a rischio di ostruzione dovuto a coaguli di sangue, parti di umore vitreo, fibrina, ragion per cui si potrebbe rendere necessaria una seconda operazione di manutenzione per liberare l'estremità ostruita, specialmente negli occhi che devono essere sottoposti a vitrectomia. La struttura stessa del tubo potrebbe attorcigliarsi richiudendosi.

- **Decompensazione corneale** - dovuta a perdita di cellule endoteliali

- **Visione doppia** - provocata da interferenza del muscolo extraoculare; questa complicanza potrebbe enfatizzarsi a seconda del tipo di impianto, e quindi a seconda della sua forma, materiale, metodologia di innesto sul tessuto oculare.

- **Strabismo** - lo sbilanciamento del muscolo extraoculare con conseguente e devastante condizione di diplopia può verificarsi, più comunemente in casi di inserimento dell'impianto in posizione inferiore. È chiaro che le dimensioni e la sede del plate influenzano in cascata l'intera struttura del bulbo oculare, così come lo stesso bleb che si viene a formare. Altre possibili cause includono effetti provocati dalle suture e induzione di formazione di tessuto

cicatriziale sotto il muscolo retto, intrappolamento del muscolo obliquo superiore o sindrome fibrosa. Questo effetto è difficile da trattare, le principali opzioni includono prismi, chirurgia sul muscolo, rimozione dell'impianto.

- **Fase Ipertensiva** - caratterizzata da un aumento della IOP, in genere compresa nel range di 30-50mmHg, si verifica tra la prima e la sesta settimana dopo l'intervento. Questa condizione è verificata generalmente per tutti i devices, indipendentemente dal tipo, anche se maggiormente in quelli dotati di sistemi valvolari. Non sono identificate ostruzioni nella lunghezza del tubo, e si ipotizza sia provocata da un inspessimento delle pareti nell'intorno del bleb sul plate dell'impianto che porta ad una diminuzione di permeabilità dell'umore acqueo attraverso la congiuntiva. Trattamenti possibili includono terapia topica, massaggio digitale, drenaggio diretto del bleb tramite siringa.

- **Fallimento tardivo del drenaggio** - accade circa nel 10% dei casi all'anno.

Nel corso del tempo la quantità di devices presenti nel mercato è cresciuta sostanzialmente cambiando in base alle diverse direttive progettuali su cui le numerose case produttrici si sono concentrate; il design risulta di conseguenza uno dei fattori chiave della progettazione e dinamica di funzionamento dei dispositivi, e del tasso di incidenza delle complicanze illustrate, che verranno gestite anche tramite l'esperienza operativa sviluppata del chirurgo.

### **3.4.7 Risultati**

I risultati degli impianti sono fortemente influenzati dalla tipologia di glaucoma, generalmente nei soggetti adolescenti, si ha la capacità di raggiungere una IOP accettabile, nonostante risultino necessari medicinali topici a medio e a lungo termine.

La percentuale di successo in casi specifici come il glaucoma neuro-vascolare è spesso insoddisfacente, ma in ogni caso è sempre il mancato abbassamento della IOP che porta questi sistemi al fallimento dell'impianto.

I sistemi visti in precedenza hanno come obiettivo il controllo della IOP laddove tutti gli altri approcci siano risultati insoddisfacenti tramite trattamenti topici o non siano adeguati per altri tipi di interventi chirurgici. Ad un follow-up di 2 anni, la maggior parte degli studi presenti in letteratura indicano un rate di successo che si attesta fra il 50% e l'80%, percentuale influenzata, come spiegato nel paragrafo precedente, dal tipo di glaucoma e dal tipo di device scelto.

# 4.SVILUPPO DI UN NUOVO SHUNT PER IL GLAUCOMA

---

## 4.1 OBIETTIVO DELL TESI

Risulta chiaro dall'analisi fatta nel terzo capitolo, che sia la malattia che i sistemi di cura del glaucoma, comportano una certa quantità di conseguenze dirette, non solo sull'apparato visivo del paziente, ma anche sul sistema muscolare, sull'apparato cardiovascolare e sul sistema tegumentario; queste conseguenze, definite come effetti collaterali o complicanze, non vanno solo ad alterare la normale attività fisiologica, ma influenzano direttamente la percentuale di riuscita di trattamento dei pazienti, stabilendo dove un particolare ciclo di terapia sia o meno efficace.

Lo stesso si può dire di tutti i trattamenti di tipo chirurgico esistenti, che modificano lo stato funzionale dell'occhio a scopo di ridurre la IOP media, a rischio però di alterare anche elementi degli apparati anatomici non collegati allo stato di salute del paziente.

Si rende necessaria dunque la ricerca di un sistema alternativo, ma altrettanto valido, della cura del glaucoma, che possa offrire gli stessi benefici dei sistemi e dei metodi in commercio, ma senza gli effetti negativi che ne derivano, capace di drenare l'umore acqueo dalla camera anteriore del bulbo oculare senza rischiare di indurre:

- ipotonia
- cloaking dello shunt causato da sangue e/o vitreo
- formazione di tessuto cicatriziale

inoltre il sistema deve risultare:

- biocompatibile
- facile da impiantare
- efficace
- minimamente invasivo

Inquadrate dunque le caratteristiche che si vogliono incorporare nel dispositivo, si procederà alla modellizzazione del sistema di produzione e drenaggio dell'umore acqueo per ottenere un equivalente fluidodinamico con un livello di precisione accettabile, per essere trasposto poi in un sistema elettrico per la simulazione in ambiente Matlab.

All'interno del modello verranno inserite le variabili relative sia al quadro clinico della malattia, sia quelle relative al device, questo permetterà di modificare le dimensioni del dispositivo, le proprietà dei materiali, e le condizioni al contorno del sistema; verranno poi simulate le condizioni e saranno estrapolati i dati per la progettazione e realizzazione dell'impianto GDD.

## 4.2 BYPASS DELLE VENE VORTICOSE

Il bypass delle vene vorticose è una tecnica chirurgica che mira a stabilire una derivazione tra la camera anteriore dell'occhio (AC) e una delle vene vorticose (VV) con l'obiettivo di ridurre la pressione intraoculare (IOP).<sup>[11]</sup>

Come osservato nei capitoli 1 e 2, è la pressione intraoculare il fattore chiave per lo sviluppo del glaucoma, che a tutt'oggi, rimane la principale causa di cecità al mondo; la IOP aumenta a causa di un volume troppo grande di umore acqueo intrappolato nella camera anteriore, e incapace a fuoriuscire per essere drenato dalle strutture adibite, per diversi motivi.

I devices di drenaggio artificiali per il glaucoma oggi in commercio, sono stati usati per più di un secolo, allo scopo di abbassare o quanto meno controllare la IOP, laddove gli altri approcci non possano essere sfruttati, o se usati, non abbiano portato risultati soddisfacenti o abbiano addirittura fallito.

I primi approcci miravano al creare un'apertura fra la camera anteriore e lo spazio congiuntivale con fili di seta e crine di cavalli, passando poi ad impiegare materiali biocompatibili come, oro, platino, vetro, ed altri simili, ma senza completo successo a causa di un'intensiva formazione di tessuto cicatriziale, e all'erosione della congiuntiva. Successivamente è stato concettualizzato l'uso di un tubo, il quale però rimaneva soggetto a problemi di filtrazione provocati da chiusura della fistola e fibrosi della sub-congiuntiva.<sup>[12]</sup> Si rendeva necessario l'impiego di un'area molto più grande dove disperdere l'elemento acquoso, motivo per cui furono introdotti plates in materiale acrilico, cui era ancorata un'estremità del tubo; il plate si inseriva sotto la congiuntiva, suturato alla sclera vicino al limbus.

La tecnica del bypass acqueo-vorticoso, elimina ogni tipo di problema legato alla fibrosi dei tessuti incisi e alla creazione dello spazio sub-congiuntivale per la formazione del bleb, nonché tutti i problemi relativi al plate, al suo posizionamento, alla sua interferenza con gli altri tessuti molli e ai muscoli del bulbo oculare.

### 4.2.1 Procedura operativa

In fase di preparazione, si procede all'applicazione di un'anestesia generale. Segue l'incisione della congiuntiva e della capsula di Tenone parallelamente al limbus nel quadrante temporale superiore (figura 23A).

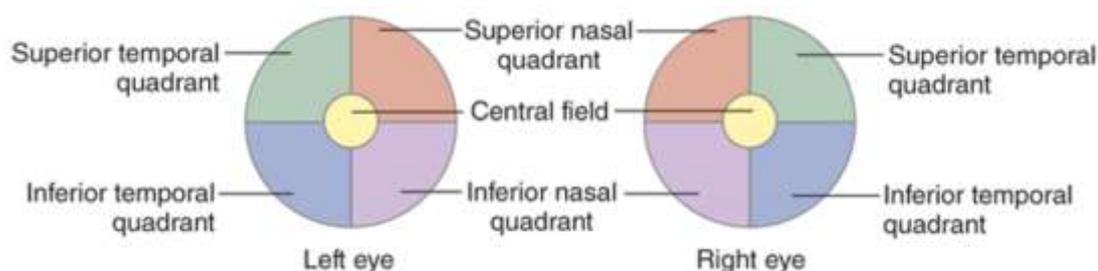
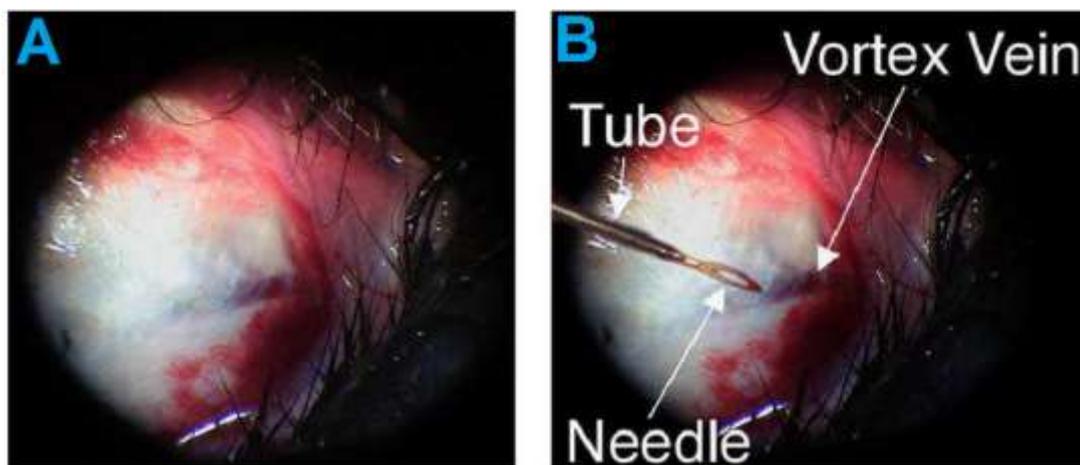


Figura 22 – Zone del Campo Visivo

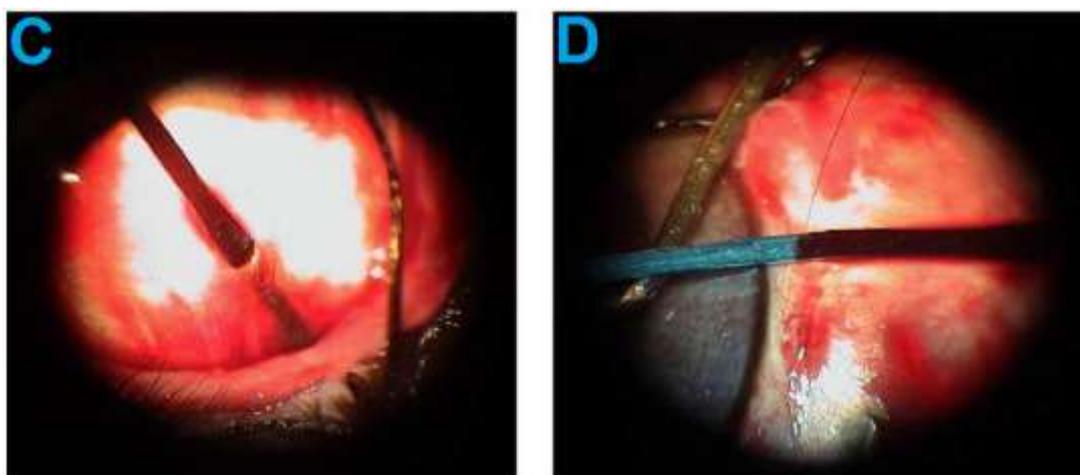
Localizzata la posizione della vena vorticoso superiore, si esegue una dissezione a distanza di alcuni millimetri dal sito di uscita della vena della sclera.



**Figura 23 – Individuazione della Vena Vorticoso (A) ed incisione (B)**

Lo shunt viene quindi posizionato tramite l'ausilio di un ago ipodermico da 25G, e si incide attraverso i tessuti fino a raggiungere la vena (figura 23B).

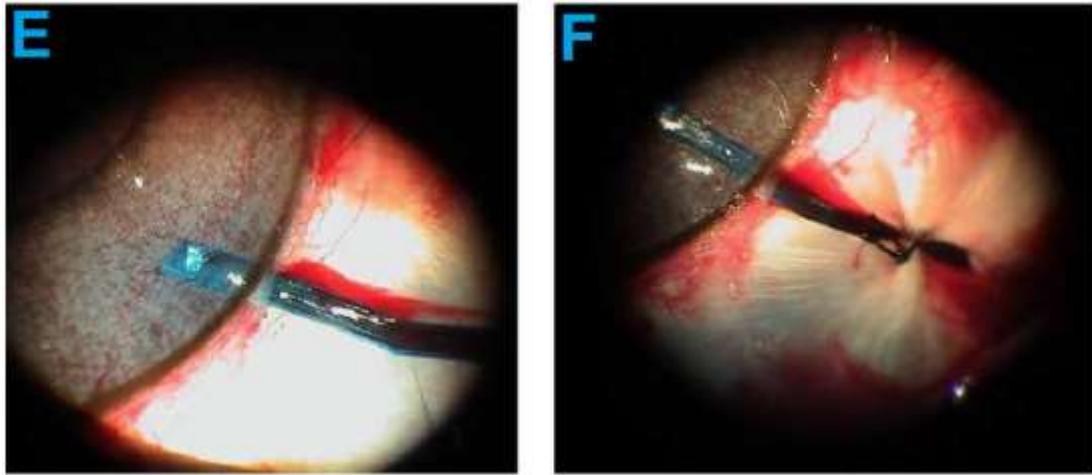
Si inserisce lo shunt nella vena vorticoso, in direzione del flusso sanguigno (figura 24C), qui si può facilmente notare l'avvenuto impianto in modo corretto, il sangue riempie una porzione del tubo (figura 24D).



**Figura 24 – Inserimento dello Shunt (C) ed avvenuto collegamento con la vena (D)**

Lo step successivo consiste nell'introduzione dello shunt nella camera anteriore, e questo accade tramite una paracentesi con bisturi Sharpoint Stab Knife con punta da 15-gradi, subito dopo la quale la punta del tubo viene inserita nella camera anteriore, facendo attenzione a non provocare alcun tipo di danno ai tessuti circostanti, evitando graffi o altri tipi di traumi sull'endotelio (figura 25E).

Ora la camera anteriore e la vena vorticoso sono in collegamento diretto, e sotto l'effetto del gradiente di pressione, la camera anteriore collassa, a causa del drenaggio dell'umore acqueo in vena.



**Figura 25 – Inserimento dello shunt in Camera Anteriore (E) e suturazione alla Sclera (F)**

Lo shunt si addentra per una lunghezza di 3-4 mm nella camera anteriore, e per quasi 5 mm nella vena vorticososa, e viene fissato alla sclera tramite una filo da sutura (figura 25F) in modo da evitare spostamenti dello shunt, e uscite dello stesso dalla sede di impianto.

## 4.2.2 Risultati ottenuti dai Trials

Gli unici risultati ottenuti e verificati sfruttando questa tecnica, provengono dal trattamento di occhi di 16 conigli, nei quali l'operazione di bypass delle vene vorticose è stata effettuata con successo su uno dei due bulbi oculari, lasciando il secondo intatto a scopo di riferimento per le misurazioni dello stato della IOP media durante 6 mesi di follow-up.

Tabella 3 – IOP medie risultate dopo l'intervento (CV coefficiente di variazione)

Coniglio n°	Occhio Operato			Occhio di Controllo		Durata Follow-Up (d)
	Stato Preoperatorio	Stato Postoperatorio		Stato Postoperatorio		
	IOP mmHg	IOP mmHg	CV (%)	IOP mmHg	CV (%)	
1	16	9	10,4	17	13,5	180
2	15	9	15,5	15	11,8	180
3	17	10	12,9	17	14,6	150
4	18	10	9,4	17	15,1	150
5	18	9,5	14,1	18	7,9	150
6	17	10	12,5	17	14,0	120
7	19	11	13,0	16	11,5	120
8	19	10,5	13,7	17	11,7	120
9	19	10	10,6	17	10,8	90
10	17	10	12,6	16	9,2	90
11	18	11	10,2	17	10,8	60
12	18	9,5	15,0	16	12,1	60
13	19	9	15,2	18	15,5	30
14	18	10	19,1	17	16,0	30
15	18	10	7,6	17	14,6	30
16	18	9	9,5	18	8,6	30

Da quanto emerge dal cronogramma dell'intervento, i soggetti sono stati tenuti sotto esame da 1 a 6 mesi, monitorando la IOP dalle 2 alle 3 volte alla settimana usando un tonometro Goldmann.

I valor medi di IOP con il loro corrispondente coefficiente di variazione sono stati inseriti assieme alla durata del periodo di follow-up nella tabella 3, per ognuno dei 16 conigli. Emergono con chiarezza differenze notevoli fra la situazione preoperatoria e postoperatoria, con i valori di IOP ridotti, tramite la derivazione acqueo-vorticosa, fra il 40% e il 50%, per un valore medio del 42%, mentre il coefficiente di variazione si attesta dal 7,9% e il 19,1% per entrambi gli occhi, per un valore medio di 12,6%.

L'elemento più importante è la stabilità nella riduzione della IOP nel tempo, osservabile nella tabella 4. La varianza massima rispetto al valor medio durante il follow up, è di circa il 15%, questo dimostra non solo l'efficacia del metodo, ma anche la sua stabilità.

Tabella 4 – IOP Medie Mensili in mmHg dopo l'intervento

Coniglio n°	Mese 1		Mese 2		Mese 3		Mese 4		Mese 5		Mese 6	
	OE	CE										
1	8,5	16,5	9,0	16,5	9,0	17,5	9,0	18,0	9,0	17,0	9,5	17,0
2	9,0	15,0	9,0	15,0	8,5	14,5	9,0	15,5	9,5	15,5	9,0	15,0
3	—	—	10,0	15,5	10,0	16,5	10,0	17,5	10,5	17,5	9,5	17,5
4	—	—	10,0	17,5	10,0	16,5	10,0	17,0	10,5	16,5	10,0	17,0
5	—	—	9,5	17,5	10,0	18,0	9,5	17,5	9,5	18,0	9,0	17,5
6	—	—	—	—	10,5	17,5	10,0	16,5	10,0	15,5	10,0	17,0
7	—	—	—	—	10,5	16,5	11,0	16,0	11,0	16,5	11,0	16,0
8	—	—	—	—	11,0	16,5	10,5	16,0	10,0	18,0	10,5	18,0
9	—	—	—	—	—	—	10,0	16,0	11,0	17,0	9,5	17,5
10	—	—	—	—	—	—	10,0	16,0	10,5	16,0	10,0	16,0
11	—	—	—	—	—	—	—	—	11,0	17,0	11,0	17,0
12	—	—	—	—	—	—	—	—	9,0	17,0	9,0	16,0
13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9,0	18,0
14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10,0	17,0
15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10,0	17,0
16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9,0	18,0

Data la modesta manipolazione dei tessuti, nessuna delle seguenti complicazioni si è verificata:

- vascolarizzazione corneale
- precipitato keratico
- sinechia
- cambio di conformazione della lente
- prolasso dell'iride
- leakage della ferita
- infezione
- iperemia
- trombosi

Si riscontra una generale condizione di modesta uveite che tuttavia scompare nell'arco di 2 o 3 giorni, così come la fibrina rilasciata viene riassorbita nello stesso arco temporale. La pervietà dello shunt nel momento immediatamente successivo all'innesto viene verificata attraverso l'iniezione di liquido fluorescente nella camera anteriore, che si riversa nel lume dello shunt senza problemi di sorta.

Per quanto riguarda possibili problemi di inversione del flusso, con riversamento di sangue attraverso il lume dello shunt verso la camera anteriore, in nessuno dei casi si è verificata questa condizione, questo grazie anche al fatto che nelle vene vorticosi, la pressione interna si attesta fra i 6

mmHg e gli 8 mmHg, circa 4-5 mmHg più bassa rispetto ad una IOP fisiologica, che crea quindi un effetto di aspirazione evitando l'ostruzione causata da piccoli grumi di sangue o frammenti tissutali.

### 4.3 SISTEMA ELETTRICO FLUIDODINAMICO EQUIVALENTE

Analizzando la struttura creata attraverso il collegamento della camera anteriore alla vena vorticosa, è possibile costruire un semplice modello fluidodinamico che descriva ciò che accade all'occhio, nelle prime fasi dell'impianto dello shunt, in particolare si può stabilire come il liquido dell'umore acqueo fluisca nel tempo a partire dal momento in cui si il tubo attraversa la congiuntiva.

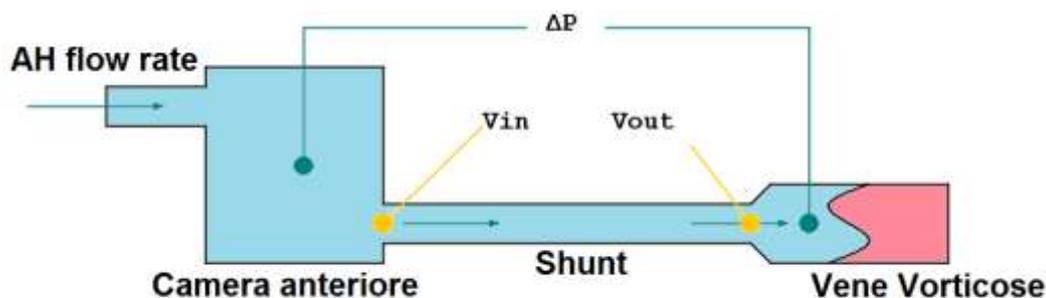


Figura 26 – Modello Fluidodinamico AC-Shunt-VV

La camera anteriore è equivalente ad un contenitore contenente una certa quantità di liquido ad una data pressione, il quale riceve un flusso continuo in entrata, dato dalla produzione di umore acqueo delle strutture adibite dell'occhio. Lo shunt, mettendo in collegamento la camera anteriore, è un tubo che offre una certa resistenza fluidodinamica al moto del fluido dalla camera anteriore alle vene vorticose, spinto dal gradiente di pressione  $\Delta P$  fra i due.

Il fluido fluirà quindi con una certa velocità  $V_{in}$  dalla camera anteriore allo shunt, riversandosi nelle vene vorticose ad una velocità  $V_{out}$  senza però indurre condizioni di ipotonia o di appiattimento della camera anteriore. Lo shunt dovrà quindi drenare il liquido fino al punto in cui la IOP sarà ripristinata ai valori nominali fisiologici al di fuori da ogni possibile rischio di danno glaucomatoso al nervo ottico.

Ogni elemento di questo sistema ha a sua volta un equivalente elettrico, consistente in un modello RCL, in grado di mimare le dinamica del fluido attraverso il nuovo shunt, allo scopo di ricavare i parametri costruttivi utili per la produzione dell'impianto a livello industriale.

#### 4.3.1 Parametri del sistema elettrico

Per un sistema idraulico, la legge di Poiseuille afferma che il flusso in un condotto è proporzionale al gradiente di pressione applicato fra le estremità stesse del condotto:

$$\Delta P = QR \quad (1)$$

$\Delta P$  rappresenta la caduta di pressione fra i due punti localizzati rispettivamente all'ingresso, e all'uscita dello shunt,  $Q$  è il flusso all'interno del tubo, mentre  $R$  è la resistenza idraulica che per un condotto cilindrico può essere calcolata come:

$$R = \frac{8\mu l}{\pi r^4} \quad (2)$$

$l$  è la lunghezza del tubo,  $r$  è il raggio interno del condotto,  $\mu$  è il coefficiente di viscosità dinamica dell'umore acqueo.

Se si pensa al materiale con cui realizzare lo shunt, è possibile aumentare il livello di complessità del modello andando ad aggiungere l'effetto di compliance, che è la capacità del device di distendersi e aumentare il proprio volume grazie all'incremento della pressione sulle pareti, così come la sua attitudine a resistere a ritornare alla sua forma e dimensioni originali all'applicarsi di una forza di compressione o di distensione.

La compliance è altamente dipendente dalle caratteristiche del materiale usato per il device:

$$C = \frac{3\pi r^3 l}{2E h_0} \quad (3)$$

$l$  è la lunghezza del tubo,  $r$  è il raggio interno del condotto,  $E$  è il modulo di Young il quale fa riferimento al materiale e  $h_0$  è la differenza fra il raggio esterno e il raggio interno del tubo, anche definito come spessore della parete del tubo

Il sistema idraulico può essere trasposto per ottenere un sistema elettrico equivalente tramite l'applicazione della legge di Ohm (analoga della legge di Poiseuille), che mette in relazione le tre grandezze elettriche fondamentali: l'intensità di corrente  $I$ , il potenziale elettrico  $V$ , e la resistenza  $R$ . Come il flusso che fluisce attraverso un condotto è proporzionale al gradiente di pressione applicato alle estremità del tubo, allo stesso modo la quantità di corrente elettrica che attraversa un circuito è direttamente proporzionale al potenziale elettrico applicato tra il punto iniziale e il punto finale, ed è inversamente proporzionale alla resistenza stessa del circuito.

Traducendo questo concetto in termini matematici si scrive che:

$$\Delta V = RI \quad (4)$$

In maniera altrettanto analoga la compliance è l'equivalente fluido dinamico della capacitance elettrica, esplicitata come:

$$C = \frac{Q}{\Delta V} \quad (5)$$

Dove  $Q$  è la carica accumulata sulle piastre dell'armatura e  $\Delta V$  è la d.d.p. elettrico ai capi della stessa.

### 4.3.2 Il Modello di Windkessel

Conosciute le rappresentazioni equivalenti dei parametri, si rende necessario una modellizzazione a parametri concentrati del sistema camera ANTERIORE-SHUNT-VENA VORTICOSA.

Sfruttando il modello di Otto Frank, basato sulla prima idea di Stephen Hales, che rappresentò funzionalmente un albero arterioso sistemico, è che viene chiamato modello di “*Windkessel*”<sup>[13]</sup> (in tedesco significa “serbatoio d’aria”). Il modello concepisce il vaso sanguigno come un tubo elastico con la capacità di accumulare fluido, e le variazioni di pressione sono contemporanee in tutto il volume, il che equivale a dire che la velocità di propagazione delle perturbazioni pressione è infinita; questo è ragionevolmente accettabile per basse frequenze.

Lo shunt può essere modellizzato come:

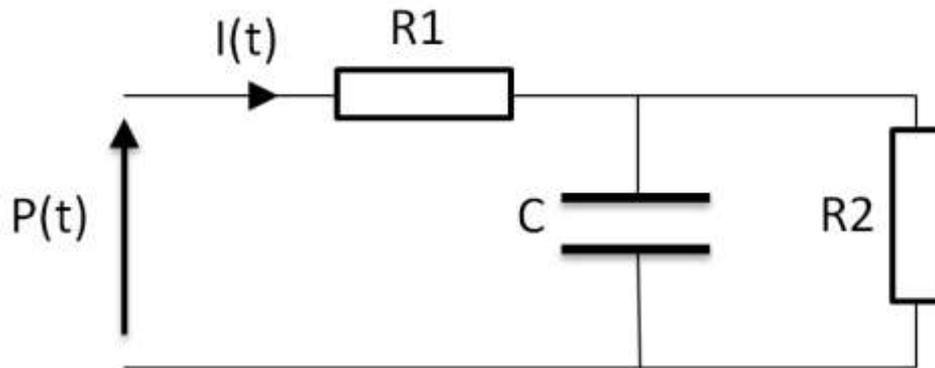


Figura 27 – Modello Windkessel a 3 elementi

dove  $R1$  rappresenta la resistenza intrinseca dello shunt,  $R2$  rappresenta la resistenza periferica, e  $C$  la compliance dello shunt. Nel nostro caso interessa anche andare a quantificare la resistenza offerta dalle vene vorticosi al passaggio del flusso, ragion per cui andrà inserita in serie, una terza resistenza  $R_v$ , che terrà conto di un’ulteriore resistenza fluidodinamica imposta, e che andrà ad essere accorpata assieme alla resistenza  $R1$ .

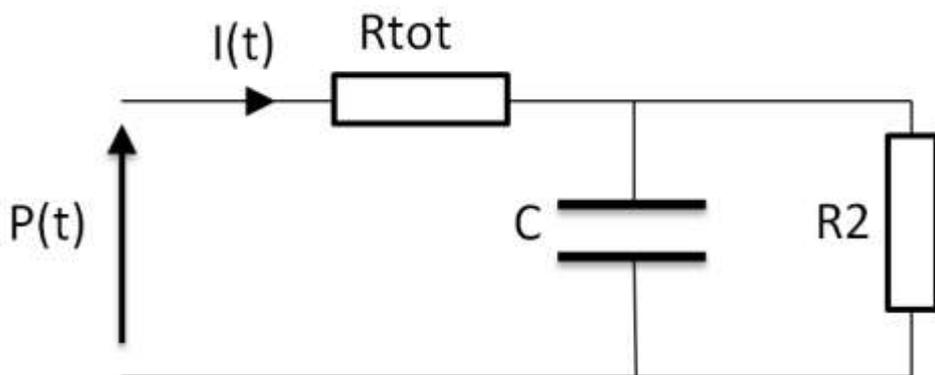


Figura 28 – Modello con accorpata resistenza delle vene vorticosi  $R_{tot} (R1+R_{vv})$

Per quanto riguarda la camera anteriore, questa può essere modellizzata come un condensatore carico  $C0$  all’istante iniziale  $t=0$ , che alla chiusura del circuito comincia a scaricarsi.

Bisogna tener conto anche che l’umore acqueo viene prodotto costantemente dalle strutture dell’occhio, e questo può essere pensato come un generatore di corrente in parallelo al condensatore  $C0$ .

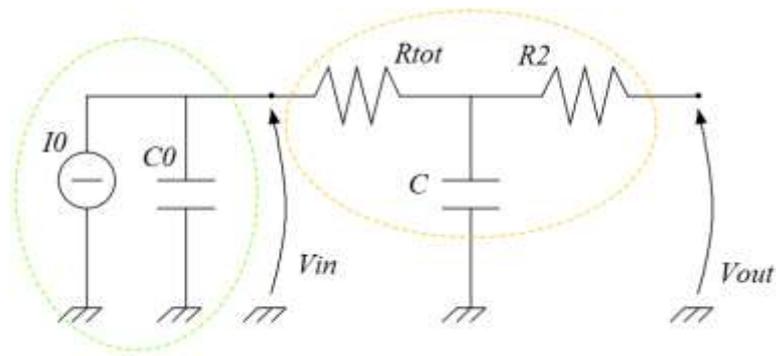


Figura 29 – Equivalente elettrico sistema AC-Shunt-VV

### 4.3.3 Modello Simulink

A basse frequenze, cioè per  $f \rightarrow 0$ , il condensatore  $C$  si comporta come un circuito aperto. L'analogo elettrico si riduce all'impedenza  $Z_c$  e alla resistenza  $R$  in serie. Ad alte frequenze, cioè per  $f \rightarrow \infty$ , il condensatore al contrario si comporta come un cortocircuito, escludendo quindi il passaggio di corrente (flusso) attraverso  $R$ .

Studiando l'identificabilità parametrica dei modelli con il metodo della funzione di trasferimento otteniamo:

$$H(s) = \frac{sR_2R_{tot} + R_{tot} + R_2}{sR_2C + 1} \quad (6)$$

Il modello può essere inserito opportunamente in ambiente simulink.

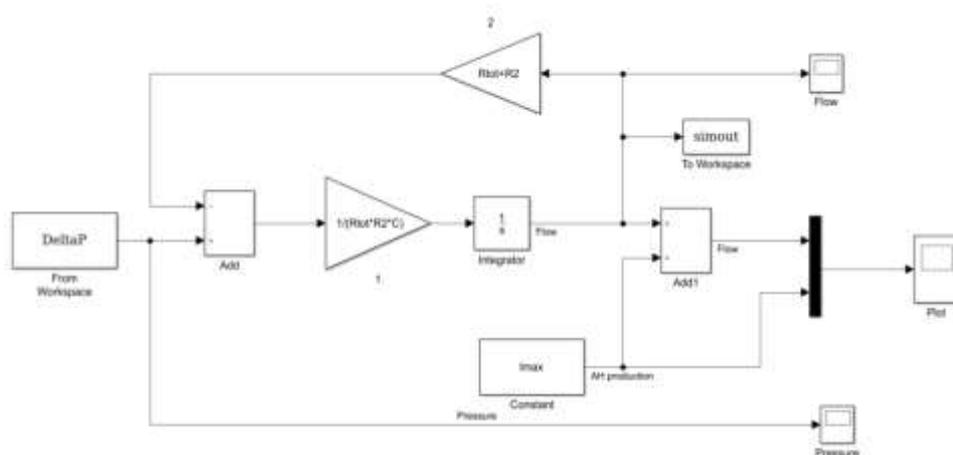


Figura 30 – Modello Simulink

L'input fornito al circuito sarà  $\Delta P$  caduta di pressione dal valore di IOP glaucomatoso al valore di IOP fisiologica (o per lo meno al valore che vorremmo ottenere in condizioni di occhio sano), decrescente con legge esponenziale, le resistenze  $R_2$  e  $R_{tot}$  rappresentano il tubo e la vena vorticoso, in ultimo  $C$  rappresenta la compliance del tubo.

Con questo modello possiamo osservare a differenti parametri geometrici del tubo, quali lunghezza, spessore e raggio interno, come si comporterà la camera anteriore e la IOP del paziente.<sup>[14]</sup>

### 4.3.4 Codice Matlab

Per ottimizzare e automatizzare la simulazione, è stato scritto un codice in Matlab; da qui è possibile modificare agevolmente i parametri della simulazione, eseguendo diverse simulazioni in un lasso di tempo molto più breve.

```
% clc
% clear all
% close all

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% PARAMETRI FISSI %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
l=18800*10^-6;    %%lunghezza tubo [m] - (metri)
E=620*10^6;      %%modulo materiale [Pa] - (pascal) (PDMS500kPa
mu=7.2*10^-4;    %%viscosità umor acqueo [Pa*s] - (pascal * secondi)

AHprodrate=2.5*10^-6;  %%produzione max umor acqueo [µL/min]=[A] - (microLitri/minuto)=(Ampere)
Imax=2.5/60;    %% [ CORRENTE ]
% V0=5;    %%[Volt]=[mmHg] [ TENSIONE ]
t=(0:500)';
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% parametri scelti %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
r=50*10^-6;    %%[m] - (metri)
h0=130*10^-6;    %%[m] - (metri)
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% parametri derivati %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
R1p=8*mu*l/(pi*r^4);    %%[Pa*s / m^3] - (pascal*s / m^3)
R1=R1p*(7.5*10^-3)/(10^9);  %%[Pa*s / m^3] -> [mmHg*s / µL] <<conversione>>
R2=R1;

lvv=10*10^-3;    %% lunghezza media vene vorticose
rvv=400*10^-6;    %% raggio medio vene vorticose
Rvvp=8*mu*lvv/(pi*rvv^4);
Rvv=Rvvp*(7.5*10^-3)/(10^9); %% resistenza vene vorticose
Rtot=R1+Rvv

%% R1 = [mmHg*min / µL]=[ohm] [ RESISTENZA ]

Cp=3*pi*(r^3)*l/(2*E*h0); %%[m^3 / Pa]
C=Cp/(7.5*10^-3)*(10^9); %%[m^3 / Pa] -> [µL / mmHg] = 1/60[Farad] <<conversione>>
%% C = 1/60 [µL / mmHg]=[Farad] [ CAPACITA' ]

% M=max(simout);
% m=min(simout);
% mD=Imax-m;
% index=find(M);
% flowAH=Imax*ones(500,1);
% flowMAX=M*ones(500,1);
% DeltaPt=timeseries(V,t);

resultsTOT=cat(2,Res5,Res7,Res9,Res11,Res13,Res15,Res17,Res19,Res21,Res23,Res25,Res30,Res35,Res40,Res45,Res50)
```

## 4.4 Simulazione

L'input è una pressione decrescente con legge esponenziale:

$$V = V_0 e^{-t/\tau} \quad (7)$$

$V_0$  è la differenza di pressione all'istante  $t=0$  fra la IOP del paziente (condizione glaucomatosa) e la IOP in condizione fisiologica (10-12 mmHg), e nella simulazione, a scopo di quantificare con quanta più precisione possibile un alto numero di condizioni dell'occhio del paziente è stata fissata come un array di valori.

IOP <sub>p</sub>	50	45	40	35	30	25	23	21	19	17	15	13	11	9	7	5	mmHg
------------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	------

La costante di decadimento  $\tau$  è supposta essere pari a 60 secondi, la motivazione risiede nell'intento di ottenere uno svuotamento non troppo rapido della camera anteriore, a scopo di evitare l'insorgere di una condizione di ipotonia o l'appiattimento della camera anteriore. Da letteratura sappiamo che le strutture adibite alla produzione dell'umore acqueo, rilasciano un flusso di circa 2.5  $\mu\text{L}/\text{min}$ , mentre la viscosità dell'umore acqueo è pari a  $\mu=7.2 \cdot 10^{-4} \text{ Pa}\cdot\text{s}$

Convertiamo i valori in modo opportuno per le scale di lettura:

$$1 V = 1 \text{ mmHg}$$

$$1 A = 1 \mu\text{L}/\text{min}$$

$$1 \Omega = 1 \text{ mmHg}/\mu\text{L}/\text{min}$$

$$1 F = \frac{1}{60} \mu\text{L}/\text{mmHg}$$

Rimangono adesso da stabilire gli altri fondamentali parametri appartenenti alla geometria dello shunt:

- $E$  = modulo di Young del materiale
- $l$  = lunghezza dello shunt
- $r_I$  = raggio interno shunt
- $r_E$  = raggio esterno shunt

### 4.4.1 Materiale

Per la scelta del modulo di Young, è necessario stabilire a priori quale tipo di materiale utilizzare per il nostro dispositivo. I dispositivi in commercio analizzati nel capitolo 3 sfruttano per la maggior parte, materiali polimerici e polisilossani quali polipropilene (PP) e poli-dimetil-silossano (PDMS), ma anche perfluorocarburi come il teflon (PTFE). Sono stati osservati anche altri materiali con ottime caratteristiche di biocompatibilità e che già si prestano bene alla realizzazione di sistemi di graft venosi e arteriosi quali il Dacron, nome commerciale del poli-etilene-terefralato, e il SIBS (stirene-block-isobutilene-block-stirene), un elastomero termoplastico biostabile con proprietà fisiche simile alla gomma siliconica e al poliuretano.

#### 4.4.1.1 Polipropilene (PP)

- Nome chimico: polipropilene
- o Polipropilene – homopolimero (CAS 9003-07-0)
- o Polipropilene – etilene/propilene copolimero (CAS 9010-79-1)
- Classificazione del composto: composto non classificato come sostanza non pericolosa secondo la regolamentazione N° 1272/2008 del CONSIGLIO E DAL PARLAMENTO EUROPEO.

##### Informazioni generali:

- modulo di Young: 1-1,4 GPa
- aspetto: solido
- colore: incolore
- odore: inodore
- densità (g/cm<sup>3</sup>): 0,900-0,910
- solubilità in acqua a 20°C: insolubile
- punto di fusione (°C): 133-165
- Effetti CMR (carcinogeni-mutagenici-tossicità nella riproduzione): nessun effetto CMR noto
- Stabilità chimica: stabile in condizioni normali. Si decompone a temperature superiori i 300°C
- Prodotti rischiosi della decomposizione: monossido di carbonio, diossido di carbonio, idrocarburi, fumi acidi.
- Persistenza e biodegradazione: non biodegradabile

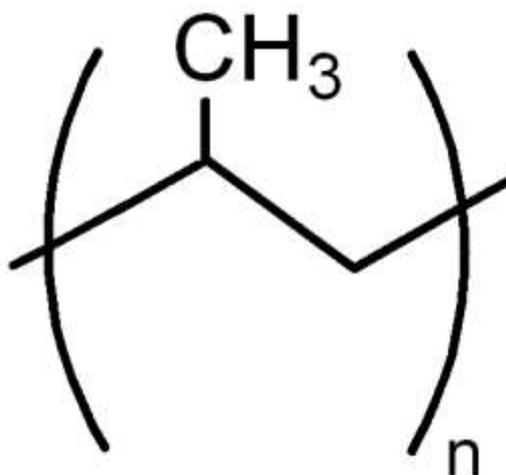


Figura 31 – Unità Monomerica del Poli-propilene

#### 4.4.1.2 Poli-dimetil-silossano(PDMS)

- Nome chimico: poli-dimetil-silossano
- Classificazione del composto: composto non classificato come sostanza non pericolosa secondo la regolamentazione N° 1272/2008 del CONSIGLIO E DAL PARLAMENTO EUROPEO.

##### *Informazioni generali*

- modulo di Young: 500 KPa
- aspetto: solido
- colore: incolore
- odore: inodore
- densità (g/cm<sup>3</sup>): 0,965-973
- solubilità in acqua a 20°C: insolubile
- punto di fusione (°C): 205
- Effetti CMR (carcinogeni-mutagenici-tossicità nella riproduzione): nessun effetto CMR noto
- Stabilità chimica: stabile in condizioni normali
- Prodotti rischiosi della decomposizione: diossido di silicio, fumi tossici.
- Persistenza e biodegradazione: non biodegradabile

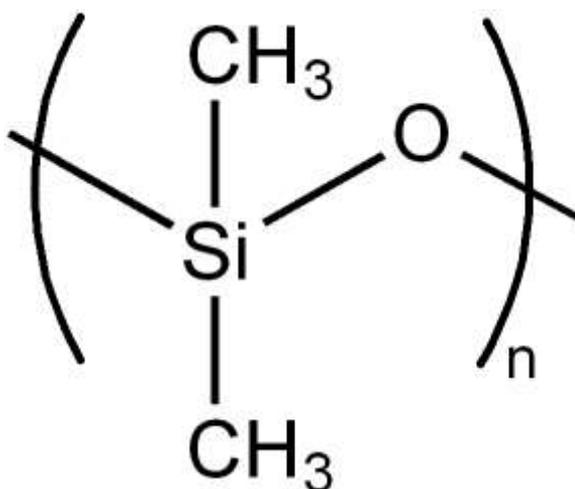


Figura 32– Unità Monomerica del Poli-dimetil-silossano

#### 4.4.1.3 Poli-tetrafluoro-etilene (PTFE)<sup>[15]</sup>

- Nome chimico: Poli-tetrafluoro-etilene
- Classificazione del composto: composto non classificato come sostanza non pericolosa secondo le regolamentazioni del CONSIGLIO E DAL PARLAMENTO EUROPEO.

##### *Informazioni generali*

- modulo di Young: 700 MPa
- aspetto: solido
- colore: incolore
- odore: inodore
- densità (g/cm<sup>3</sup>): 2,16
- solubilità in acqua a 20°C: non solubile
- punto di fusione (°C): 335
- Effetti CMR (carcinogeni-mutagenici-tossicità nella riproduzione): nessun effetto

CMR noto

- Stabilità chimica: stabile in condizioni normali
- Prodotti rischiosi della decomposizione: non conosciuti
- Persistenza e biodegradazione: non biodegradabile

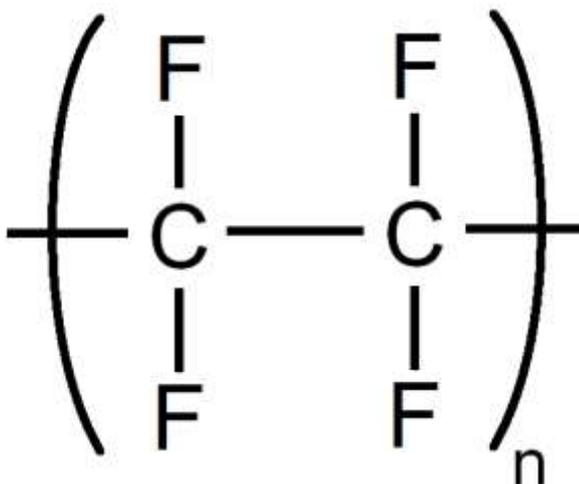


Figura 33– Unità Monomerica del Poli-tetrafluoro-etilene

#### 4.4.1.4 Poli- etilene-tereftalato (PET/PETE/PETP o PET-P)<sup>[16]</sup>

- Nome chimico: Poli-etilene-tereftalato
- Classificazione del composto: composto non classificato come sostanza non pericolosa secondo le regolamentazioni del CONSIGLIO E DAL PARLAMENTO EUROPEO.

##### *Informazioni generali*

- modulo di Young: 3,1 GPa
- aspetto: solido
- colore: bianco/nero
- odore: inodore
- densità (g/cm<sup>3</sup>): 1,36
- solubilità in acqua a 20°C: insolubile
- punto di fusione (°C): 355
- Effetti CMR (carcinogeni-mutagenici-tossicità nella riproduzione): nessun effetto

CMR noto

- Stabilità chimica: stabile in condizioni normali
- Prodotti rischiosi della decomposizione: non conosciuti
- Persistenza e biodegradazione: non biodegradabile

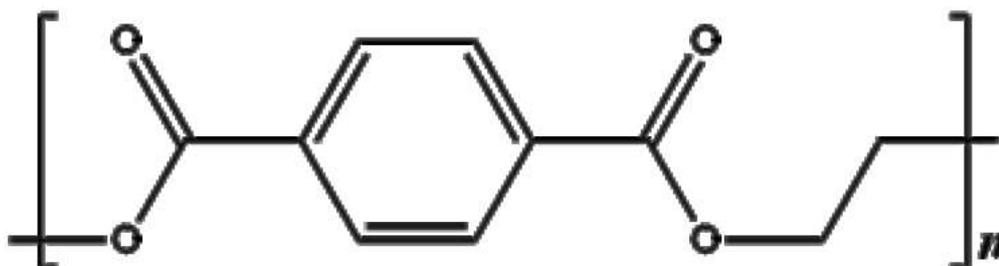


Figura 34– Unità Monomerica del Poli-etilene-tereftalato

#### 4.4.1.5 Stirene-Block-Isobutilene-Block-Stirene (SIBS)<sup>[17]</sup>

- Nome chimico: stirene-block-isobutilene-block-stirene
- Classificazione del composto: composto non classificato come sostanza non pericolosa secondo le regolamentazioni del CONSIGLIO E DAL PARLAMENTO EUROPEO.

##### *Informazioni generali*

- modulo di Young:  $\approx 1-2$  GPa
- aspetto: solido
- colore: incolore
- odore: inodore
- densità ( $\text{g/cm}^3$ ): non conosciuta
- solubilità in acqua a  $20^\circ\text{C}$ : insolubile
- punto di fusione ( $^\circ\text{C}$ ): non conosciuto
- Effetti CMR (carcinogeni-mutagenici-tossicità nella riproduzione): nessun effetto

CMR noto

- Stabilità chimica: stabile in condizioni normali
- Prodotti rischiosi della decomposizione: non conosciuto
- Persistenza e biodegradazione: non biodegradabile

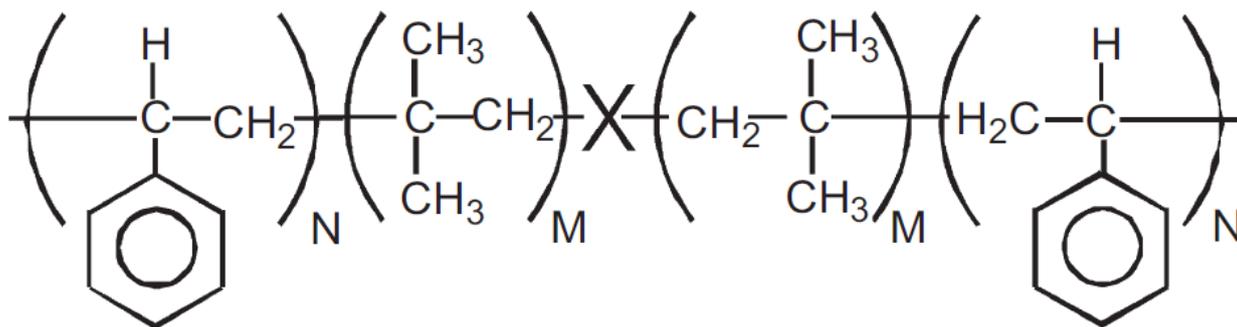


Figura 35 – Unità monomerica dello Stirene-Block-Isobutilene-Block-Stirene

I cinque materiali visti sono impiegati in maniera equanime per la realizzazione di shunt, grafts, bypass coronarici, e tutti con ottimi risultati, sia dal punti di vista meccanico, sia dal punto di vista biologico, poiché tutti sono altamente biocompatibili, sono biologicamente inerti e completamente atossici.

Andando a guardare però le dimensioni del lume delle vene vortuose, ci si rende conto che si deve ottenere uno shunt con diametro esterno non superiore ai 400  $\mu\text{m}$ , dimensione massima conosciuta per le vene vortuose nell'occhio umano.

A questa scala dimensionale, maggiore è il modulo di Young, minore sarà il valore di compliance del dispositivo, motivo per cui per le simulazioni, si è scelto di utilizzare prettamente il PDMS.

#### 4.4.2 Dimensionamento dello shunt

Per la dimensionalizzazione dello shunt, è necessario stabilire i tre parametri chiave della geometria del tubo, che sono:

- $l$  = lunghezza dello shunt
- $r_I$  = raggio interno shunt
- $r_E$  = raggio esterno shunt

non viene stabilito sui testi di anatomia la distanza specifica che intercorre fra il bordo dell'area corneale e l'uscita delle vene vortuose dalla sclera nell'area temporale superiore, per questo motivo si è proceduto a calcolarla mediante formule goniometriche.

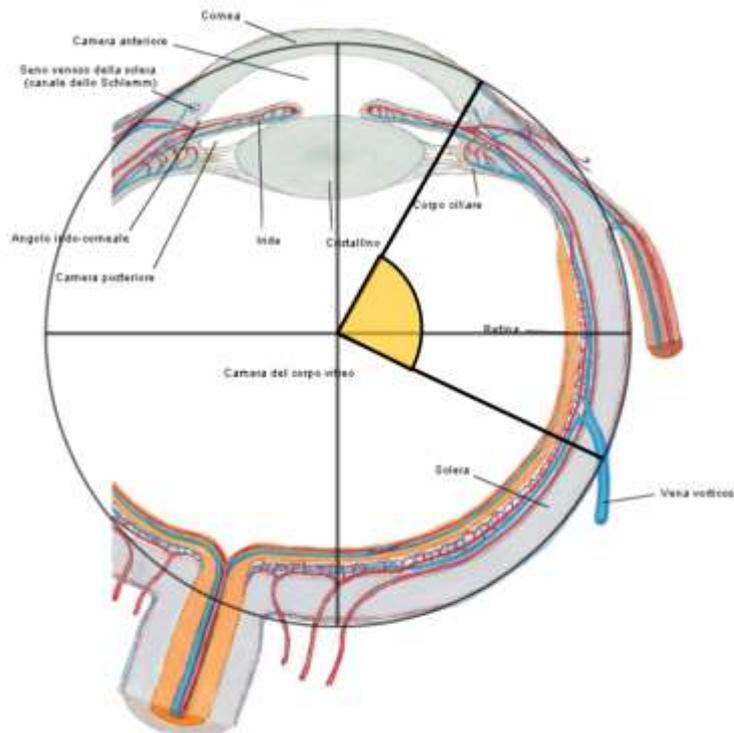


Figura 36 – Bulbo Oculare, Sezione Orizzontale, calcolo distanza camera anteriore-vena vorticosa

Si calcola la lunghezza dell'arco di circonferenza, considerando un angolo  $\alpha=90^\circ$  e un diametro del bulbo oculare umano medio di  $d=24 \text{ mm}$ .<sup>[18]</sup>

$$b = \frac{2\pi r \cdot \alpha}{360} \cong 18,8 \text{ mm} \quad (8)$$

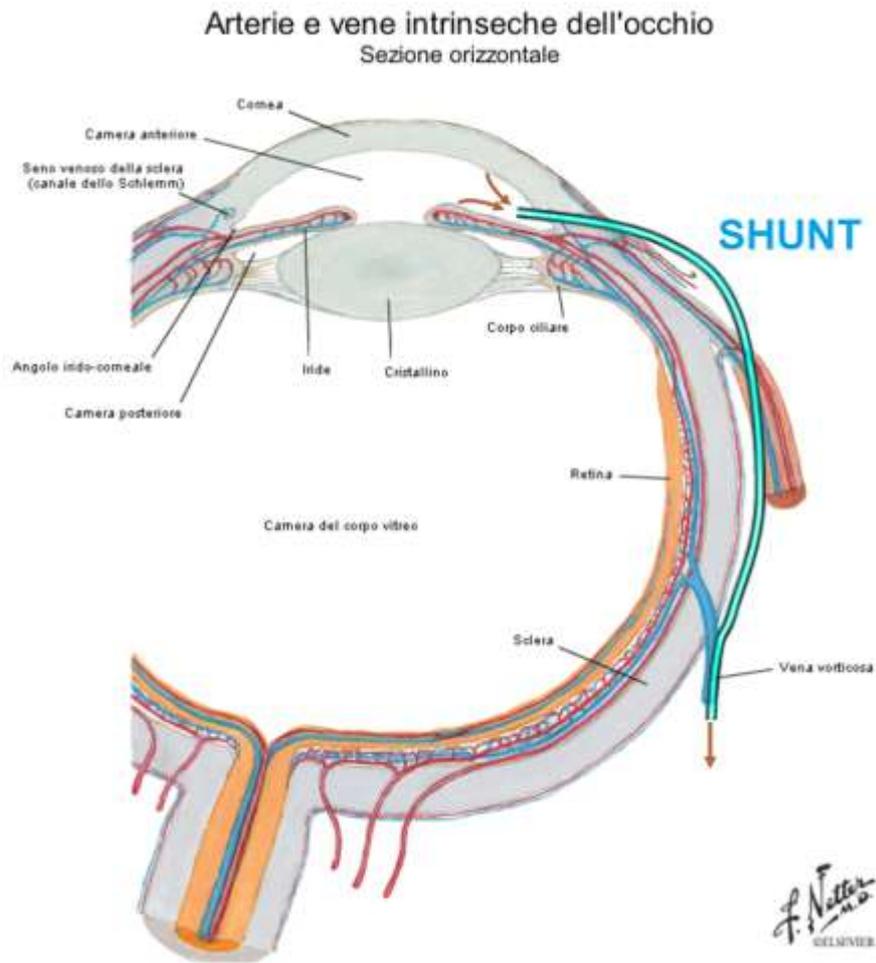


Figura 37 – Bulbo Oculare, Sezione Orizzontale, Visualizzazione

Lo shunt dovrà essere inserito per una certa lunghezza sia nella camera anteriore, dai 2 ai 3 mm, sia nella vena vorticososa, dai 4 ai 5 mm (figura 37 e 38).

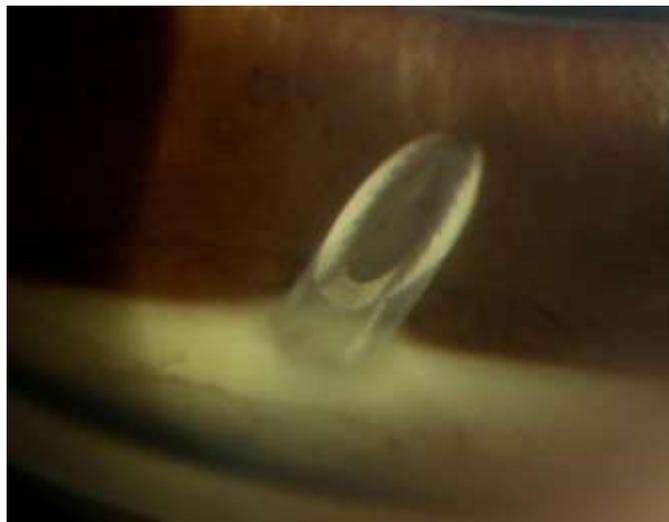


Figura 38 – Ingresso Shunt in Camera Anteriore

Le vene vorticose sono strutture che si diramano per una lunghezza di circa 10 mm dalla sclera, fino all'anastomosi con le vene oftalmiche inferiori e superiori e possiedono un lume interno di circa 0,4 mm. Queste grandezze sono necessarie per la ricavare il valore dei parametri del modello elettrico,  $R_{tot}$ .

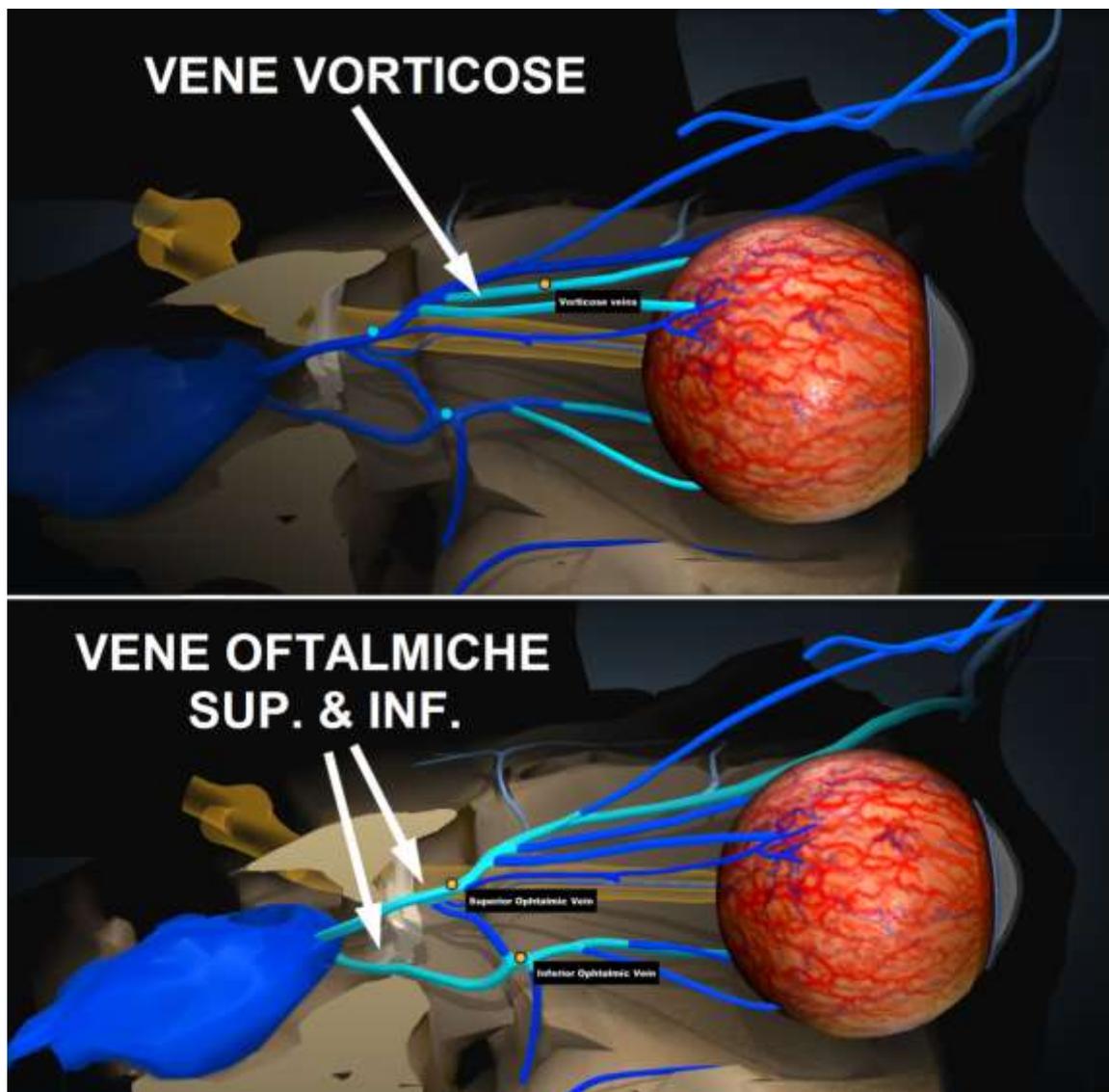


Figura 39 – Spazio Posteriore Bulbo Oculare, Sezione Sagittale, Principali Vene dell'Occhio

Nella figura 39 sono apprezzabili le distanze fra i vari punti anatomici considerati in precedenza, e i loro rapporti reciproci nello spazio posteriormente alla cavità orbitale.<sup>[19]</sup>

Per quanto riguarda invece raggio interno ed esterno dello shunt, si procederà ad usare diversi valori di grandezza per comprendere le dinamiche di svuotamento della camera anteriore a seconda del lume del tubo per il drenaggio.

#### 4.4.2.1 *Analisi Rugosità Superficiale Xen-45*

È stata effettuata un'analisi della rugosità superficiale di un impianto per il trattamento del glaucoma Xen-45 (Allergan Inc.) con l'obiettivo di andare a comprendere quanto questa influisse sull'area interno del dispositivo, e conseguentemente sulla portata. Lo Xen Gel Stent viene fornito assieme ad un sistema di impianto meccanico a singolo uso. Il sistema di impianto è precaricato, e funzionalmente simile ad una siringa ipodermica con sistema a stantuffo.<sup>[20][21][22]</sup>



Figura 40 – Iniettore XEN Stent

Il campione estratto dalla siringa consiste in un tubo di 6 mm di lunghezza e 150  $\mu\text{m}$  di diametro.



Figura 41 – Ingrandimento a 10x ottenuta da profilometro a non contatto Talysurf CCI (Taylor Hobson)

La rugosità viene definita come l'insieme delle irregolarità (errori microgeometrici) lasciate dal processo di preparazione, sulla superficie di un materiale. Per definire la rugosità si procede al rilievo del profilo per una certa lunghezza L, chiamata lunghezza base o di campionatura. In corrispondenza della lunghezza di misura e del profilo che viene rilevato, è possibile definire una linea parallela al profilo teorico, tale per cui la somma dei picchi rispetto ad essa sia uguale alla somma delle valli.

Esistono una serie di parametri, ma il più utilizzato per caratterizzare una superficie reale è la rugosità media  $R_a$ , che rappresenta l'ampiezza del valor medio aritmetico dei valori assoluti delle deviazioni  $|y|$  del profilo reale rispetto alla linea media.

$$R_a = \frac{1}{L} \int_0^L |y| dx \quad (9)$$

Un altro parametro utile è  $R_z$ , che tiene conto della differenza media picco-valle di 10 punti (5 picchi e 5 valli) che si scostano maggiormente rispetto alla linea media.

$$R_z = \frac{1}{5} \left( \sum_{i=1}^5 y_{pi} - \sum_{i=1}^5 y_{vi} \right) \quad (10)$$

Per l'analisi di superficie è stato usato un obiettivo con ingrandimento di 50x, e sono state eseguite 5 misure, dalle quali 10 profili bidimensionali sono stati estratti. Viene estratta una mappatura 3D dimensionale, figura 42, e un esempio di profilo estratto dalla mappa 3D, figura 43.

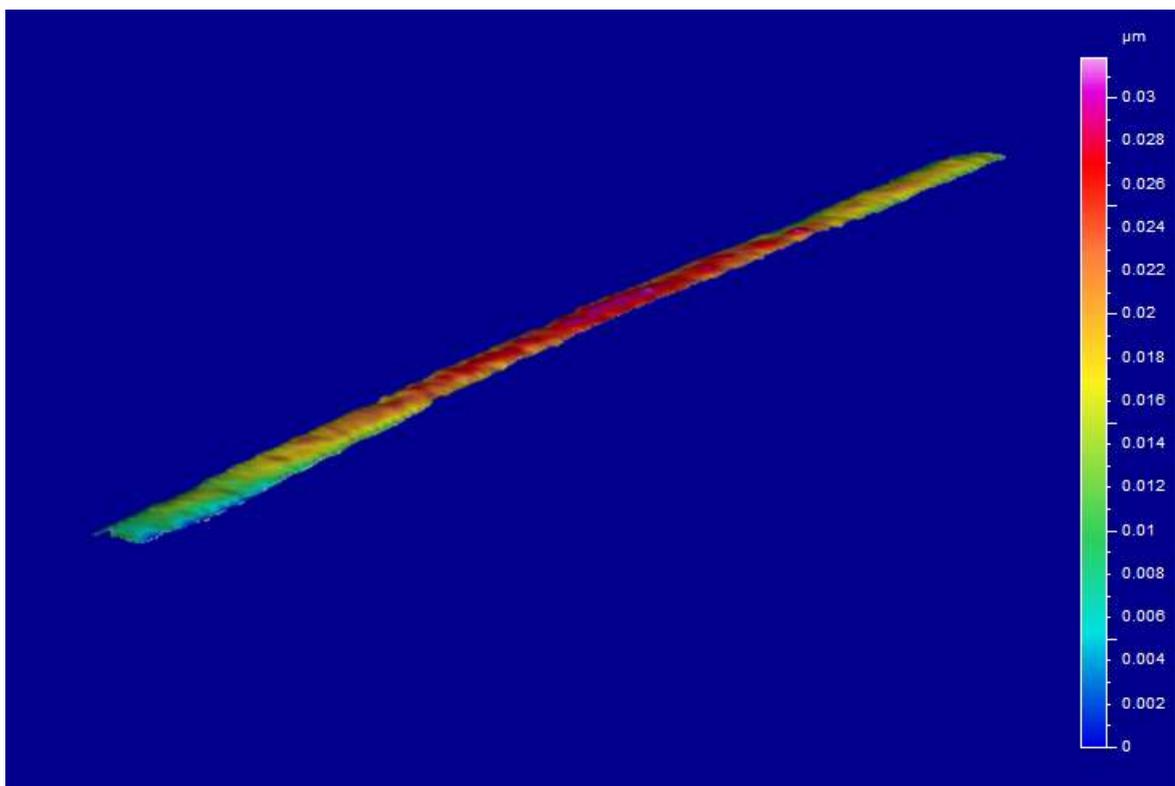


Figura 42 – Mappa tridimensionale della superficie dello Xen-45

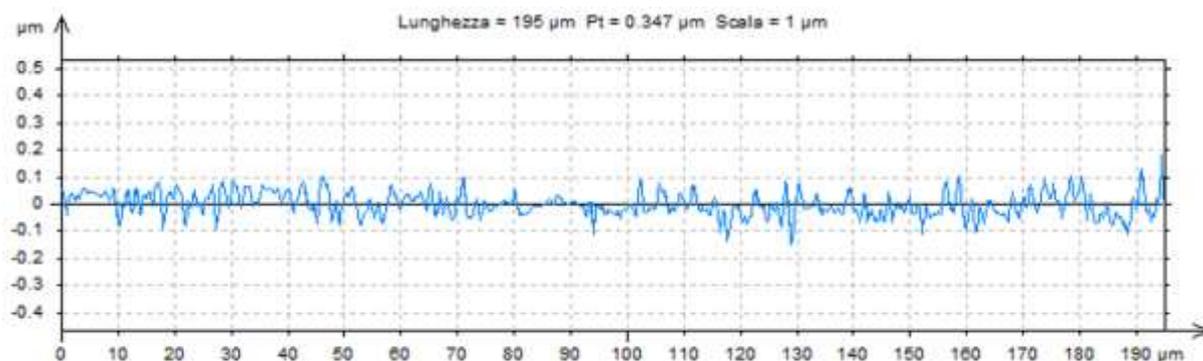


Figura 43 – Profilo bidimensionale dell’Impianto Xen-45

Di seguito vengono riportati tabellati, i valori di rugosità ottenuti:

Tabella 5 – Parametri di Superficie

	<b>Ra µm</b>	<b>Rz µm</b>
<b>1</b>	0,027	0,178
<b>2</b>	0,061	0,359
<b>3</b>	0,021	0,147
<b>4</b>	0,065	0,506
<b>5</b>	0,057	0,406
<b>6</b>	0,058	0,348
<b>7</b>	0,085	0,309
<b>8</b>	0,061	0,349
<b>9</b>	0,072	0,332
<b>10</b>	0,064	0,302
<b>Media</b>	0,057	0,324
<b>Dev. Stand.</b>	0,019	0,103

La rugosità è confrontabile con quella ottenuta su analoghi impianti per glaucoma (0,07-0,41 µm) secondo quanto riportato in letteratura.

## 4.5 Nuovo Sistema Patch & Shunt

Il dispositivo pensato e progettato per l’impianto con tecnica di bypass acqueo-vorticoso, sfrutta un’accoppiata fra due elementi funzionali: uno shunt e una struttura per il fissaggio, supporto e bloccaggio della cannula, con proprietà elastiche, dotato di alette forate per permettere il fissaggio dello stesso alla sclera oculare tramite filo chirurgico per oftalmologia.

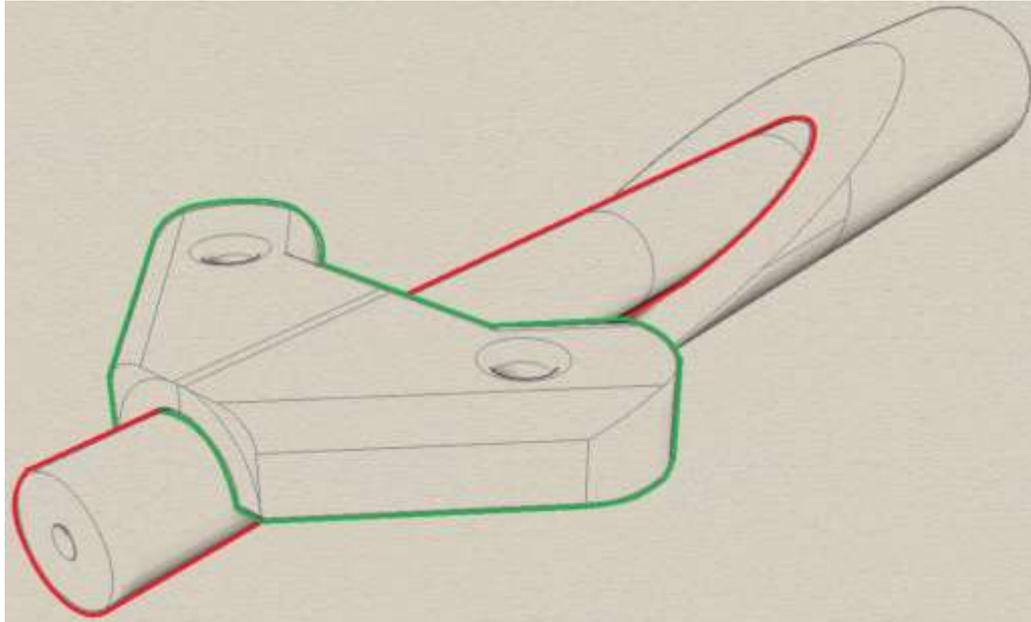


Figura 44 – Sistema Patch & Shunt

In figura 44 si osserva il sistema, il patch delimitato dai contorni verde, lo shunt dai contorni in rosso.

Come osservato, lo shunt si inserisce per alcuni millimetri all'interno del lume della vena, e per alcuni millimetri nella camera anteriore attraverso la cornea e la congiuntiva, quindi il movimento trasversale non dovrebbe verificarsi con il tubo fissato in entrambi le sedi, rimane comunque presente la possibilità che durante i movimenti del bulbo, lo shunt vada fuorisede mediante movimenti longitudinali.

#### 4.5.1 Patch

La forma del patch è stata delineata e scelta in modo da minimizzare la sua grandezza, pur mantenendo una larghezza sufficiente tale per cui ha la possibilità di seguire la curvatura della sclera.

La dimensione del foro che alloggia lo shunt è modificabile a seconda delle dimensioni del diametro dello stesso shunt.

In figura 45 viene riportato un disegno quotato del patch, dove è stata assunta una dimensione massima del diametro esterno dello shunt di  $400\ \mu\text{m}$ , pari alle dimensioni medie delle vene vorticosse dell'occhio umano.

Il patch ha dimensioni  $990\ \mu\text{m} \times 545\ \mu\text{m}$ , e uno spessore di  $150\ \mu\text{m}$ ; le alette sono dotate di fori di diametro pari a  $82\ \mu\text{m}$  utili ad un passaggio pulito di fili da sutura da 11/0 USP (0,1 EP pari a  $20\ \mu\text{m}$ ) fino a 6/0 (0,7 EP pari a  $70\ \mu\text{m}$ ).

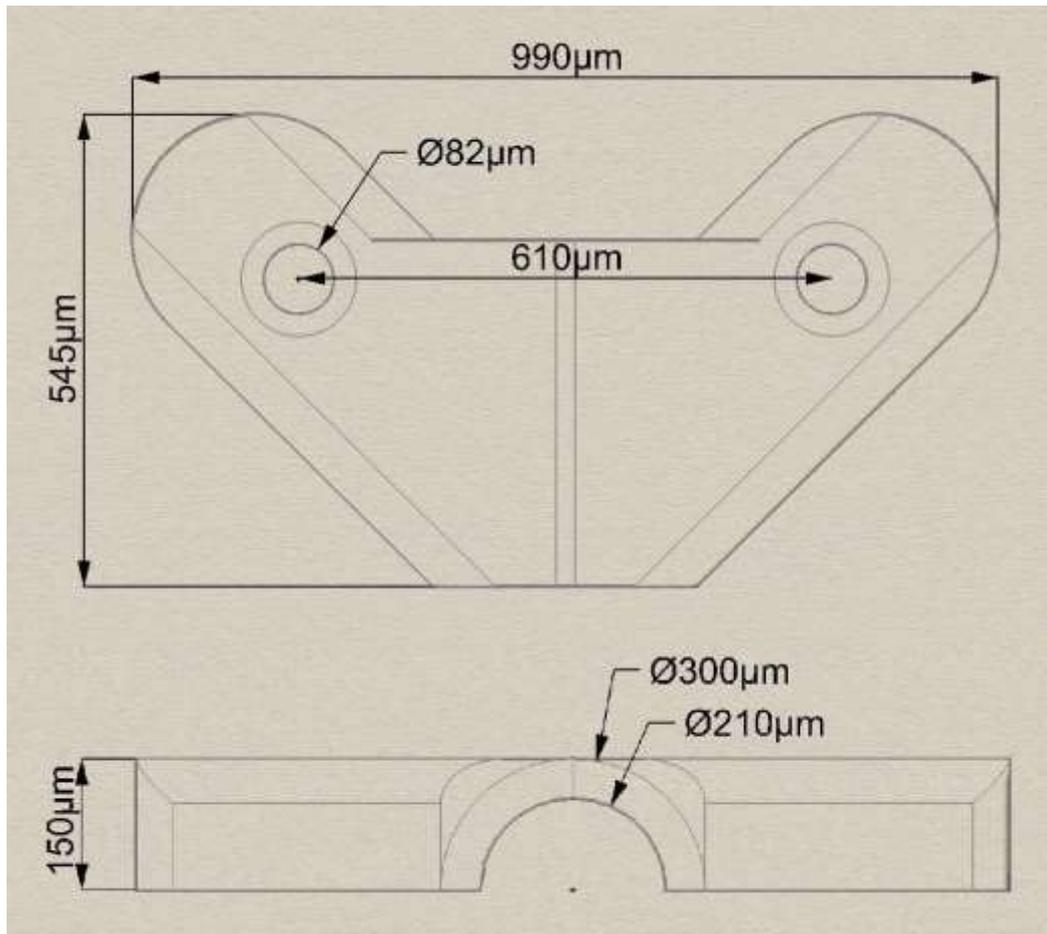


Figura 45 – Vista Superiore e Frontale del Patch con Quotature

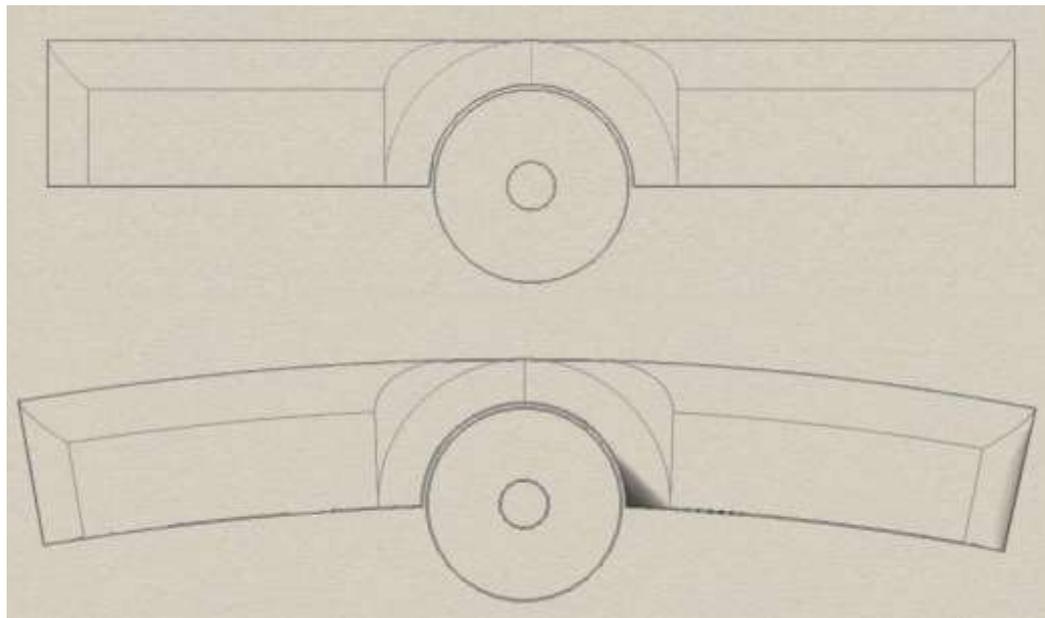


Figura 46 – Vista Frontale Patch, esempio di modifica conformazionale sulla curvatura del bulbo oculare

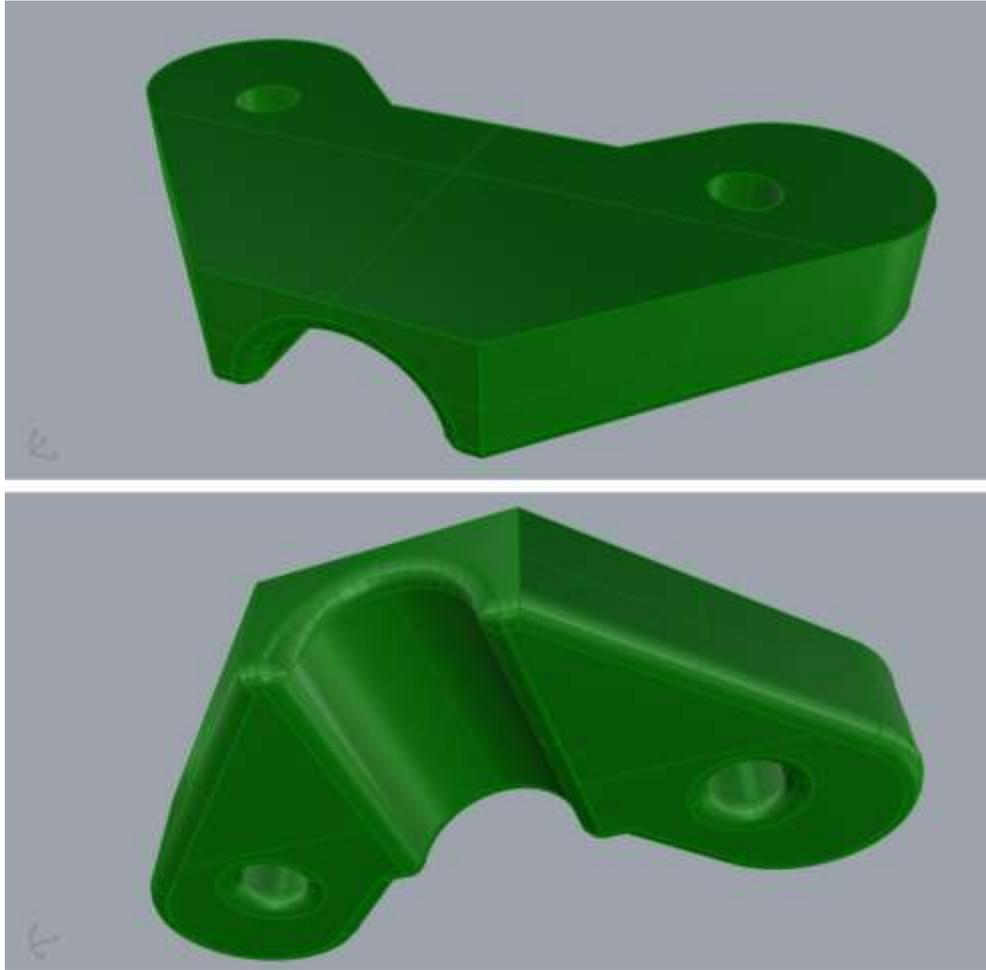


Figura 47 – Patch, modello CAD (Wireframe + Ombreggiato)

#### 4.5.2 Stampaggio Patch

Le dimensioni del patch, richiedono l'uso di tecnica litografica tramite calco in negativo. E' stato dunque ricavato dal modello CAD del patch, il suo negativo per la prima prototipazione a Basilea.

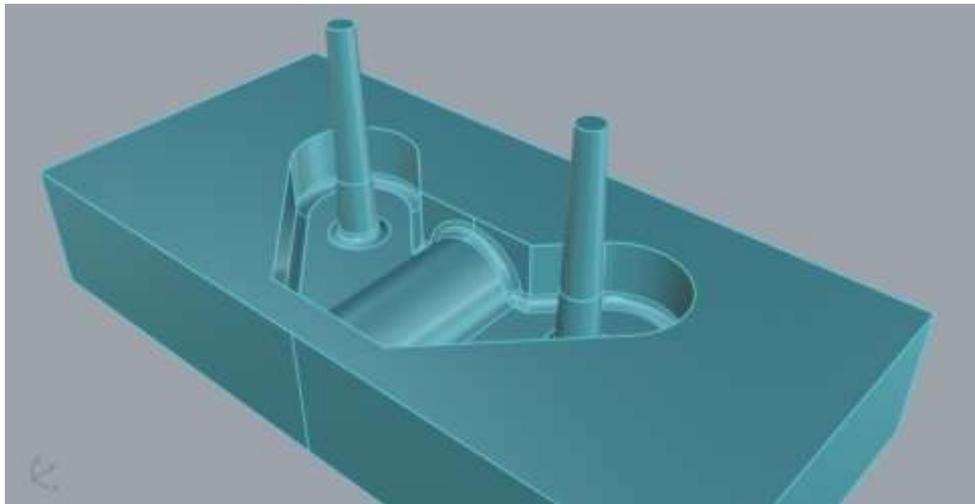


Figura 48 – Calco in Negativo del Patch (Wireframe + Ombreggiato)

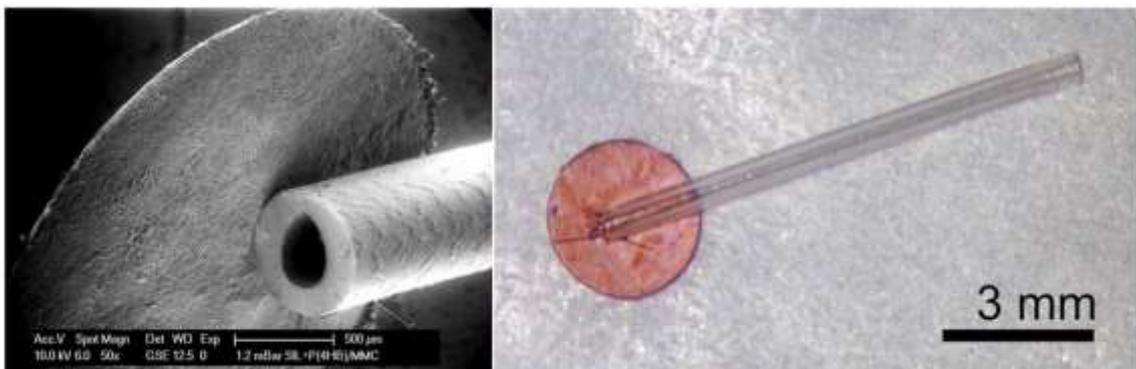


**Figura 49 – Confronto Dimensionale, 1° Prototipazione Stampo Patch, Moneta 50 Cent di Euro**

In figura 49 si apprezzano le dimensioni del primo esempio di prototipazione dello stampo negativo del patch, affiancato ad una moneta da 50 centesimi (diametro 24,25 mm spessore 2,38 mm).

#### **4.6 COATING FARMACOLOGICO DEL DISPOSITIVO**

Per aumentare le performance del micro-shunt (o micro-stent) del dispositivo, è stato studiato un possibile coating del materiale sulla sua superficie esterna con molecole ad azione anti-proliferativa, unica rispetto ai dispositivi in commercio, e non presente su alcun tipo di dispositivo in letteratura nota. I farmaci usati hanno tutti lo stesso scopo: limitare la crescita di tessuto fibrotico all'interno del bleb. Nonostante siano presenti sistemi creati per ottenere lo stesso tipo di effetto, questi prevedono la connessione del dispositivo ad un qualche tipo di drug reservoir ad una delle estremità del tubicino, il quale andrà inserito nello spazio sub-congiuntivale/sopracoroidale, ed esistono un numero limitato di studi relativi invece al drug eluting per il trattamento del glaucoma.



**Figura 50 – Midi-Tube**

In figura 50(sx) il reservoir è costituito dal place ancorato all'estremità dello shunt.

Fra i materiali visti precedentemente, il SIBS ha già mostrato buoni risultati per quanto riguarda questa metodica di rilascio controllato di farmaco, nello specifico il dispositivo noto come Inn-Focus o Midi-Tube mostrato in figura 50 (sx e dx).

Le caratteristiche principali:

- materiale costituente: poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) (SIBS), anche usato per stent coronarici a rilascio di farmaco (placlitaxel)
- migliori performance post-operatorie rispetto ai siliconi (PDMS): SIBS non rilascia residui di polimerizzazione che potrebbero indurre reazioni infiammatorie, offre una migliore stabilità in diverse condizioni di pH (anche estreme), e l'incapsulamento nel tessuto fibroso non si verifica o è molto modesto.

#### **4.6.1 Processo di Deposizione**

Il numero di tecniche per la deposizione di farmaco sulla superficie del device è vario, tuttavia quello più semplice, risulta forse anche quello con il grado di efficienza più alta. Una spruzzatura di una soluzione polimero/farmaco potrebbe risultare adeguata e soddisfacente ai nostri obiettivi, tuttavia l'efficacia del sistema rimane da valutare; la quantità di farmaco che può essere incorporata in un coating a matrice polimerica ai livelli di grandezza proposti per la geometri del micro-shunt, potrebbe risultare sottile, quindi non sufficiente a garantire un effetto terapeutico costante e prolungato nel tempo.

Sono da valutare anche con grande attenzione tutti i problemi relativi all'impiego di solventi tossici per la preparazione della soluzione polimerica (ad es. cloroformio o diclorometano). Per la preparazione della soluzione di mitomycin-C si può usare l'etanolo.

#### **4.6.2 Molecole per la deposizione**

Sono già state viste nel secondo capitolo, le molecole usate in terapia e chirurgia oftalmica per il trattamento del glaucoma e il trattamento pre e post operatorio dei pazienti. Questi farmaci sono fondamentalmente sicuri, ma mantengono comunque un certo livello di rischio dato dalla loro interazione sul sistema corporeo del paziente, sia a livello locale, che a livello sistemico. Soprattutto in chirurgia, le molecole più sfruttate per le loro capacità anti-proliferativa sono la Mitomycina C e il 5-Fluoracile, le quali rappresentano attualmente il gold standard per la loro capacità di modulare la risposta infiammatoria e quindi la cicatrizzazione dei tessuti incisi.<sup>[23][34]</sup>

Nessuna delle due molecole ha mostrato nel tempo effetti di controllo di sorta sulla IOP, e le complicanze che queste molecole hanno la capacità di provocare, sono importanti e non devono essere in alcun modo sottovalutate per ognuno dei pazienti trattati.

#### 4.6.2.1 Possibili effetti avversi

Oltre alle due conseguenze più gravi del sovradosaggio che sono **neurotossicità** e **cardiotossicità**, altri possibili complicanze gravi intra e post operatorie sono:

- infezione, che può comportare la perdita funzionale o anatomica dell'occhio;
- tossicità acuta per penetrazione del farmaco in camera anteriore

Complicazioni meno gravi:

- emorragia congiuntivale
- sanguinamento della congiuntiva e/o della sclera e/o dell'iride
- perforazione congiuntivale e/o sclerale
- epiteliopatia o ulcera corneale, causata dall'effetto del farmaco iniettato
- emorragia interna, distacco di coroide, emorragia retinica, emorragia in camera anteriore, durante o nei giorni successivi all'intervento possono condurre ad un ritardo di guarigione, alla formazione di aderenze interne, all'appiattimento dello spazio fra iride e cornea
  - riduzione o azzeramento dello spazio fra cornea e iride (atalamia della camera anteriore)
  - sanguinamento in camera anteriore
  - colliquazione sclerale
  - prolasso dell'iride
  - distacco di coroide
  - distacco di retina
  - infiammazione (uveite)
  - danni al nervo ottico (prevalentemente di tipo vascolare) che possono comportare il peggioramento o la perdita del campo visivo
    - mancata regolazione della tensione endoculare, sia nel senso di un'ipotensione (pressione bassa), che nel senso di un'ipertensione (pressione alta); ambedue possono essere molto accentuate e difficilmente prevedibili

#### 4.6.2.2 Mitomicina C

La mitomicina C è un antibiotico impiegato come farmaco anti-neoplastico, un agente alchilante bifunzionale che si va a legare covalentemente ai residui di guanina del DNA, inibendo permanentemente la replicazione del tratto di DNA. Istologicamente l'applicazione di mitomicina permette la riduzione dei fibroblasti sull'area trattata.

L'applicazione avviene sotto la congiuntiva mediante gocce o tramite spugna imbevuta, con concentrazione variante da 0.2 a 0.5 mg/ml, ed un tempo di esposizione da 1 a 5 minuti; tempi di esposizione più lunghi hanno dimostrato empiricamente risultati migliori, a sfavore però dell'aumento di incidenza di possibile complicanze avverse.

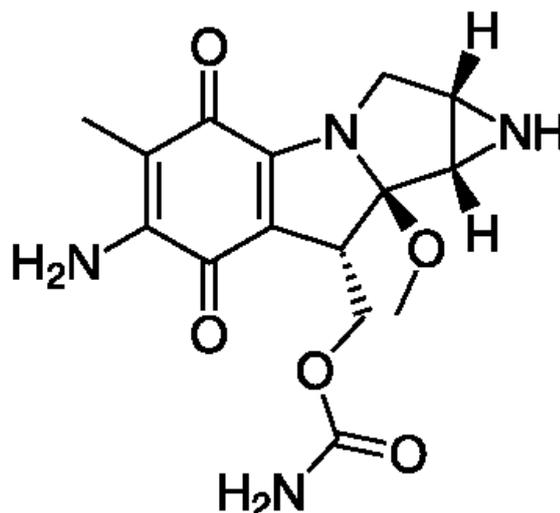


Figura 51 – Mitomicina C, Struttura Molecolare

#### 4.6.2.3 5-Fluoracile

Il 5-Fluoracile è un farmaco antineoplastico appartenente alla classe dei chemioterapici antitumorali, inibisce la timidilato sintetasi, producendo un'inibizione della crescita cellulare. Agisce anch'esso come la mitomicina da antimetabolita inibendo la risposta infiammatoria tramite azione diretta sull'RNA, che ne viene alterato.

Come nel caso della mitomicina, anche questa molecola presenta effetti migliori in proporzione alla durata della somministrazione, ed anche per questa molecola, il rischio associato all'insorgere di complicanze avverse è proporzionale al tempo di esposizione.

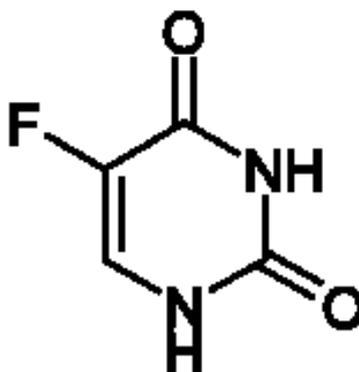


Figura 52 – 5-Fluoracile, Struttura Molecolare

## 5. RISULTATI

Vengono in successione riportati, i risultati di uscita del flusso di umore acqueo dalla camera anteriore verso la vena vorticosa nei primi 500 secondi successivi al collegamento delle due strutture tramite sistema Shunt & Patch.

Fra i materiali considerati, quello a più basso modulo di Young, ovvero il PDMS (polidimetilsilossano), risultava essere il più adatto ad una simulazione dove si tiene conto della compliance del tubo, proprio grazie alla sua elasticità. Per quanto riguarda raggio interno ed esterno dello shunt, si è proceduto ad effettuare una serie di simulazioni secondo i seguenti valori:

Tabella 6 – Settings per le dimensioni geometriche dello Shunt

	Set A1	Set A2	Set A3	Set B1	Set B2	Set B3	
$r_I$	25	35	50	25	35	50	$\mu\text{m}$
$r_E$	200	200	200	190	180	165	$\mu\text{m}$
$h_0$	175	165	150	175	145	115	$\mu\text{m}$

Il primo set mantiene costante il raggio esterno, facendo variare in maniera inversamente proporzionale il raggio interno e lo spessore, mentre il secondo set diminuisce progressivamente il raggio esterno facendo variare il raggio interno e lo spessore anch'essi in maniera inversamente proporzionale.

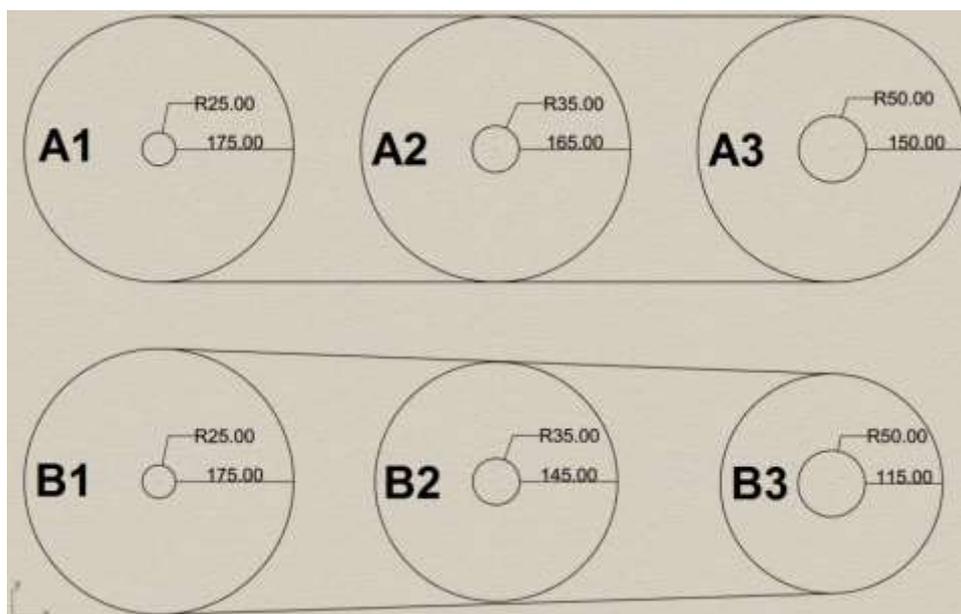


Figura 53 – Confronto Dimensionale SETs dello Shunt per le Simulazioni

In figura 53 è possibile apprezzare visivamente la variazione di dimensioni del diametro totale del dispositivo, così come le variazioni di spessore di parete e del lume interno attraverso il quale fluirà l'umore acqueo.

Riportiamo di seguito, tutti i parametri con cui si è proceduto alle simulazioni del modello:

- $l \approx 26 \text{ mm}$  (18,6mm + 2,5 mm + 4,5 mm)
- $r_I = 25; 35; 50; 25; 35; 50$
- $r_E = 200; 200; 200; 190; 180; 165$
- $E = 500 \text{ kPa}$  (PDMS)

Dall'analisi del workspace in Malab, si evidenzia subito che il valore di compliance dello shunt risulta essere estremamente piccolo rispetto alle altre grandezze in gioco nella simulazione.

Andando infatti a guardare i valori di R2, Rtot e C per i diversi sets di simulazione:

**Tabella 7 – Parametri Elettrici corrispondenti per ognuno dei Settings**

	<b>Set A1</b>	<b>Set A2</b>	<b>Set A3</b>	<b>Set B1</b>	<b>Set B2</b>	<b>Set B3</b>	
<b><math>r_I</math></b>	25	35	50	25	35	50	$\mu\text{m}$
<b><math>r_E</math></b>	200	200	200	190	180	165	$\mu\text{m}$
<b><math>h_0</math></b>	175	165	150	175	145	115	$\mu\text{m}$
<b><math>R_{tot}</math></b>	915,271	238,257	57,209	915,271	238,257	57,204	$\Omega$
<b><math>R2</math></b>	915,266	238,251	57,204	915,266	238,251	57,204	$\Omega$
<b><math>C</math></b>	2,917	8,490	27,227	3,094	9,661	35,514	$\cdot 10^{-6} \text{ F}$

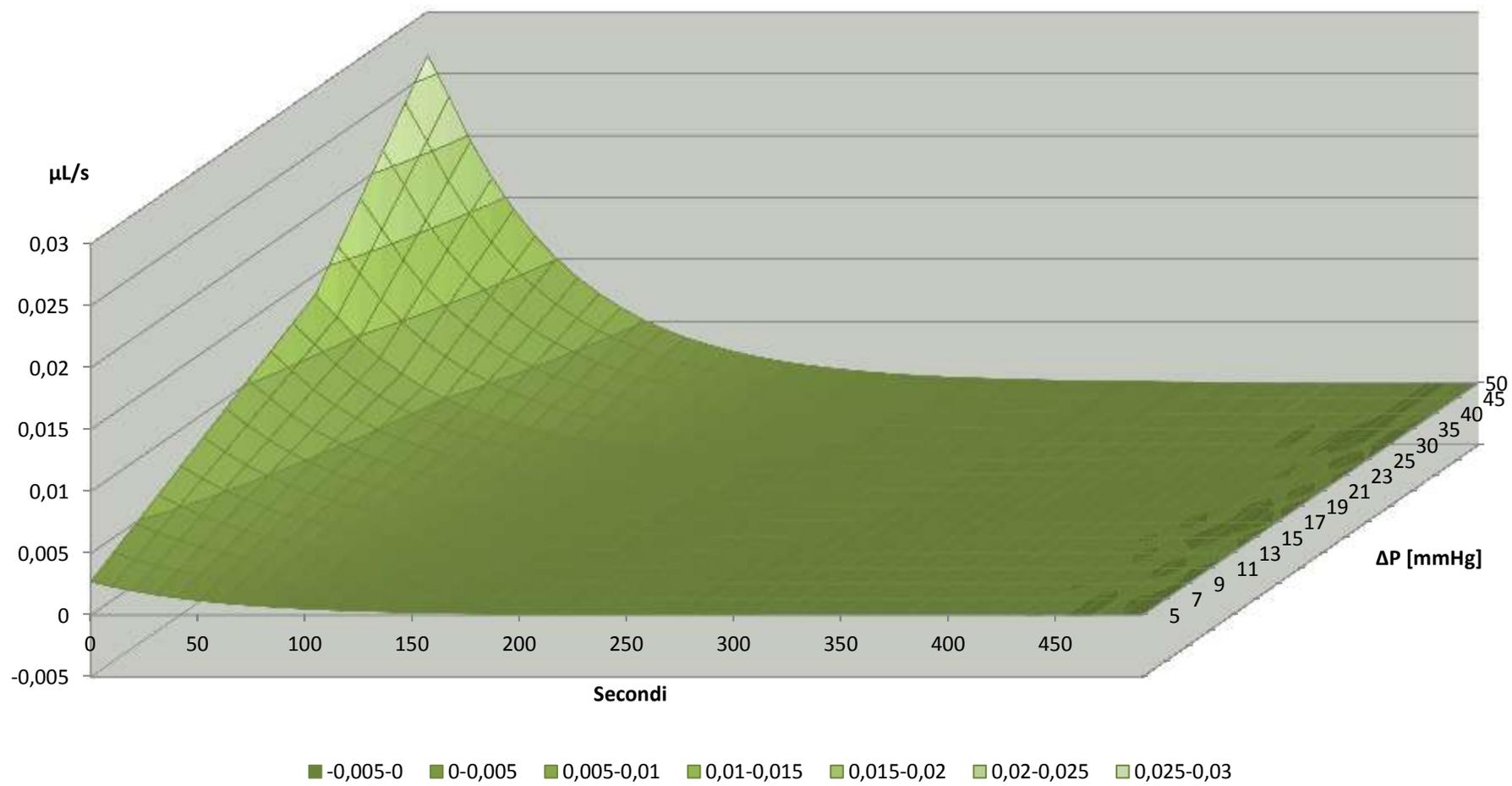
risulta esserci una differenza di un fattore di  $10^{-6}$  fra le resistenze e la capacità per ognuno dei set di simulazione, il che si traduce in una capacità di compliance estremamente bassa; il gradiente pressorio ai capi dello shunt, non risulta abbastanza elevato per provocare una variazione della geometria lungo le pareti del tubo, e a queste dimensioni, sarà sostanzialmente la resistenza dello shunt a dettare il comportamento della velocità del flusso in uscita.

Si ricorda che la quantità di flusso in ingresso della camera anteriore sarà data dal rate di produzione di umore acqueo, da letteratura, pari a 2.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  (0.04  $\mu\text{L}/\text{s}$ ); sarà proprio quest'ultimo il nostro valore di riferimento rispetto all'andamento delle velocità, poiché in un sistema fisiologico oculare sano, la quantità di umore acqueo prodotto, sarà pari alla quantità di umore acqueo drenato, il sistema sarà in perfetto equilibrio, a meno ovviamente di piccole variazioni che avvengono fra il giorno e la notte (ritmo cardiano).

Il valore massimo di flusso in uscita deve rimanere in un intorno accettabile di questo valore.

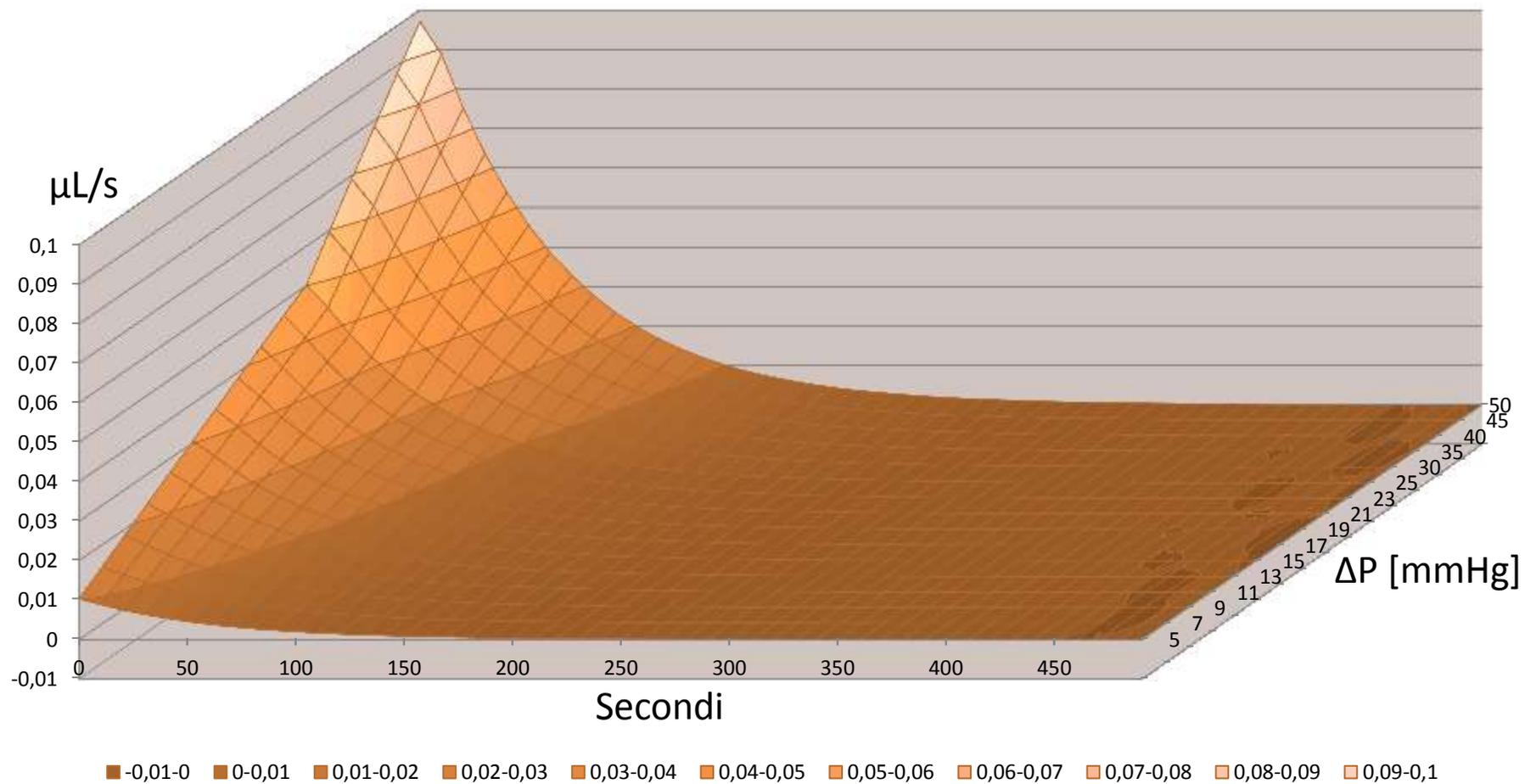
# Set A1 – $r_I$ 25 $r_E$ 200 (h 175) E 500kPa

## r25\_h175



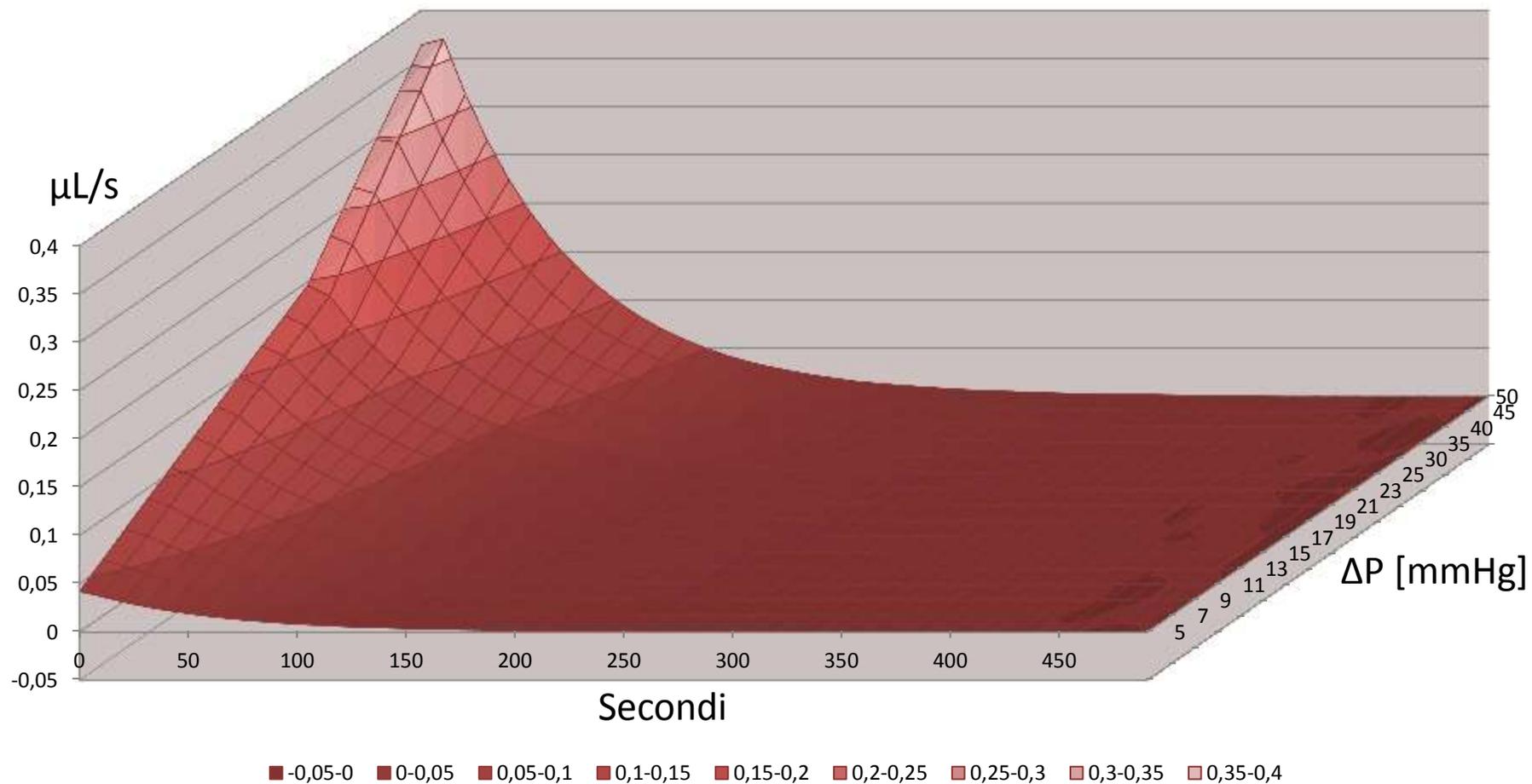
# Set A2 – $r_i$ 35 $r_E$ 200 (h 165) E 500kPa

r35\_h165



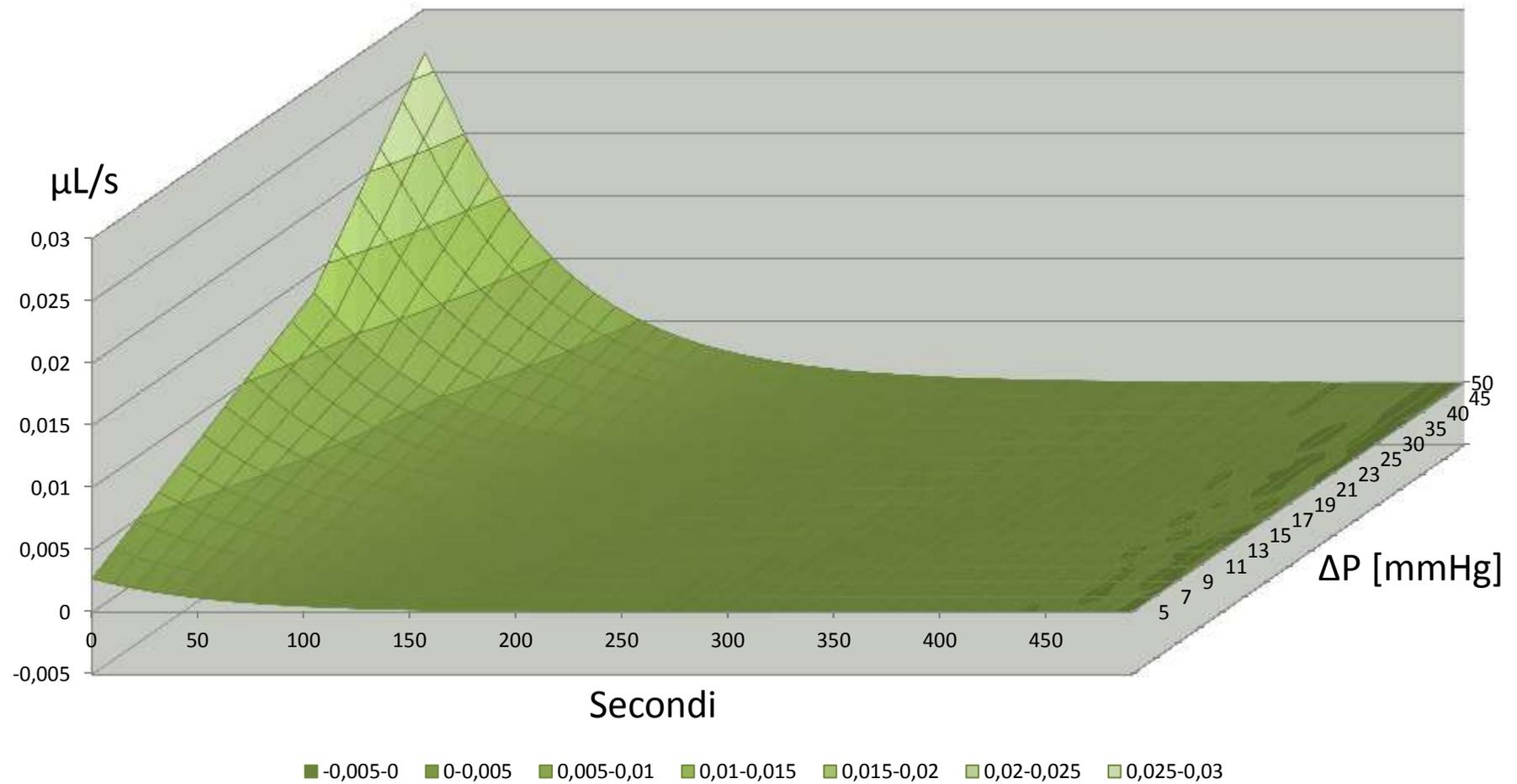
# Set A3 – $r_I$ 50 $r_E$ 200 (h 150) E 500kPa

r50\_h150



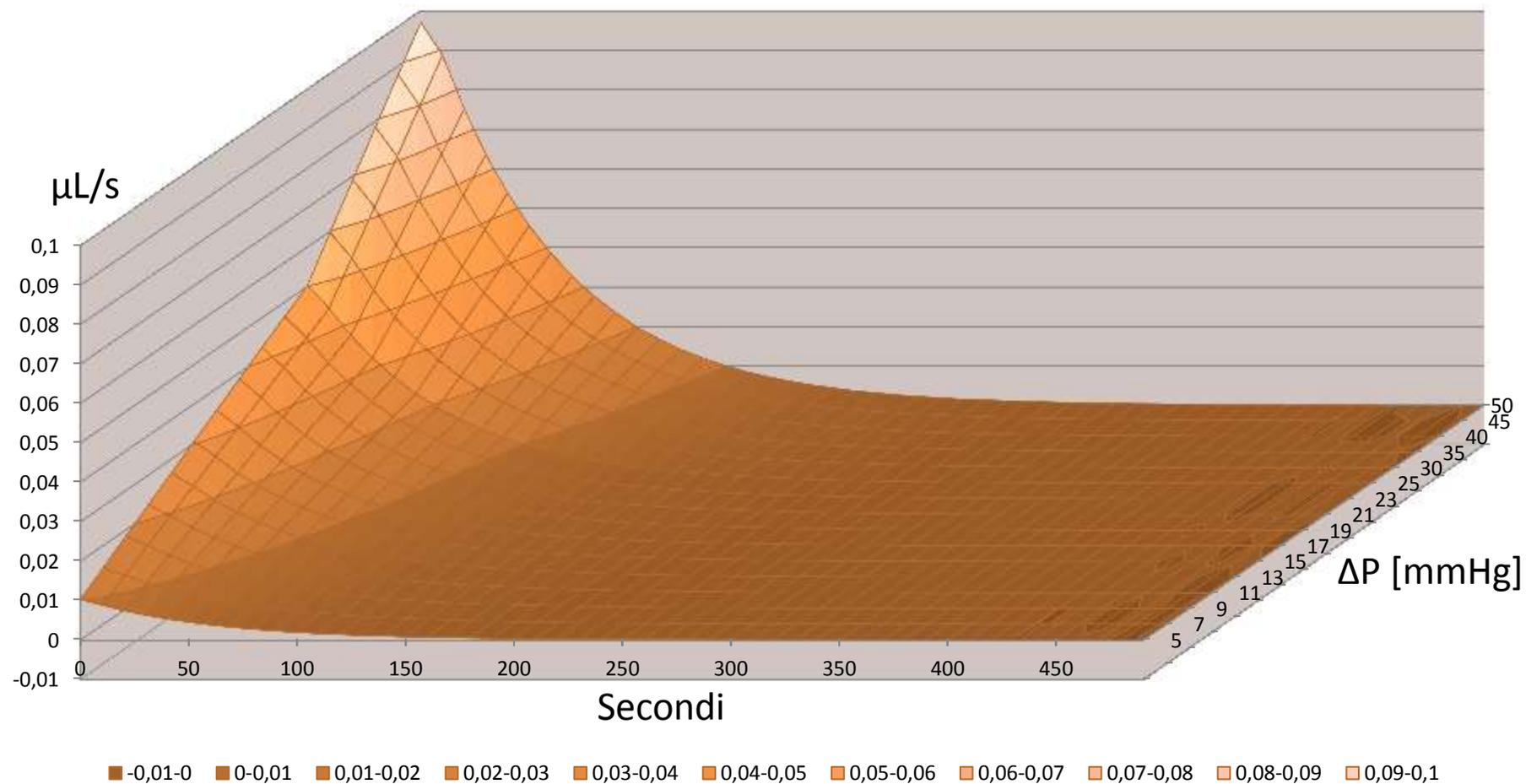
# Set B1 – $r_i$ 25 $r_E$ 190 (h 165) E 500kPa

r25\_h165



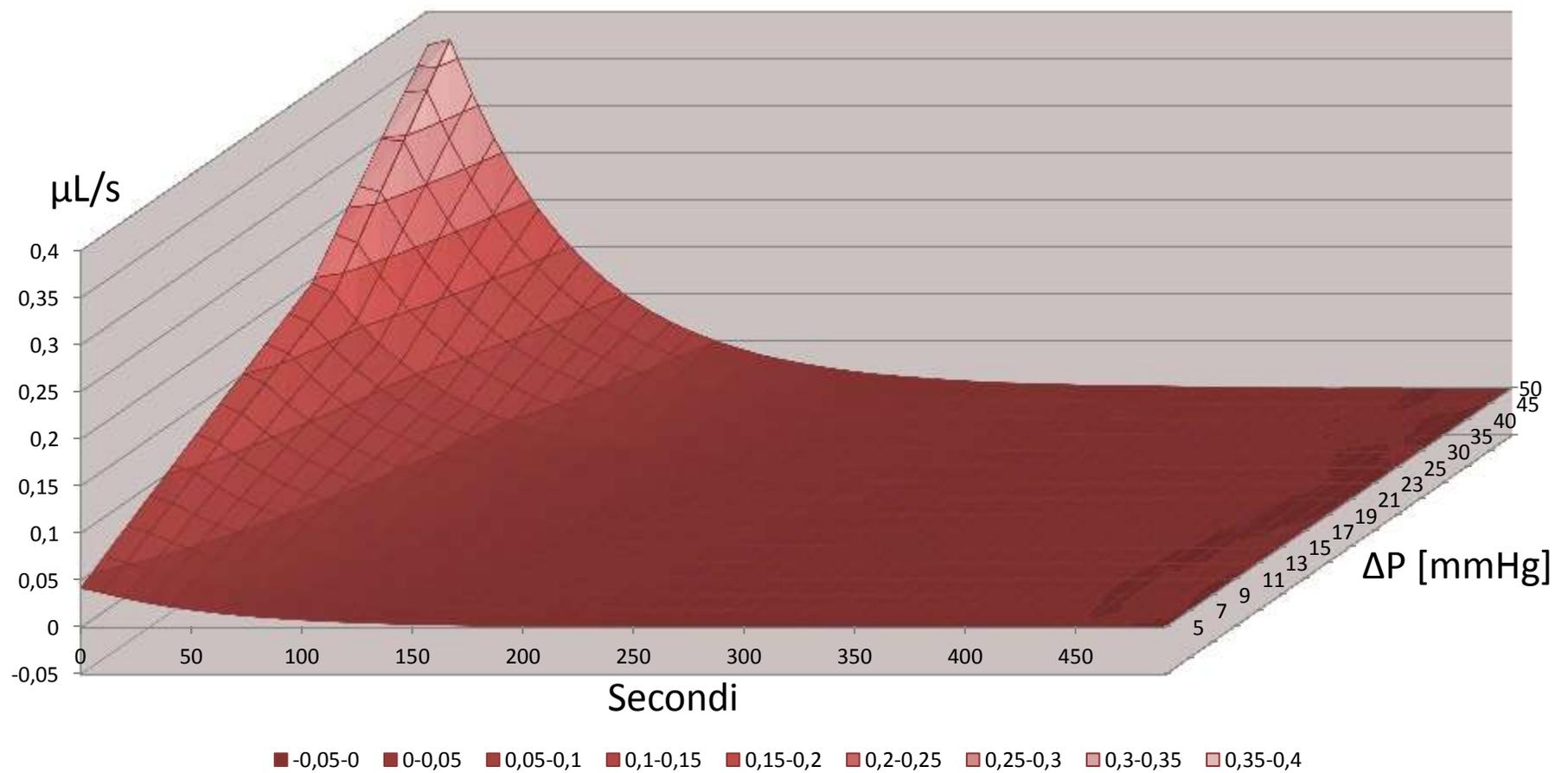
# Set B2 – $r_I$ 35 $r_E$ 180 (h 145) E 500kPa

r35\_h145



# Set B3 – $r_I$ 50 $r_E$ 165 (h 115) E 500kPa

r50\_h115



Come prevedibile, la velocità del flusso in uscita è proporzionale all'aumentare del diametro dello shunt.

Passando dal SET A1/B1 al SET A2/B2 abbiamo un aumento del 140% di diametro dello shunt, che si traduce in un incremento del 196% del lume dello stesso. Passando invece dal SET A1/B1 al SET A3/B3 abbiamo un aumento del 200% di diametro dello shunt, che porta ad un incremento del 400% del lume dello stesso.

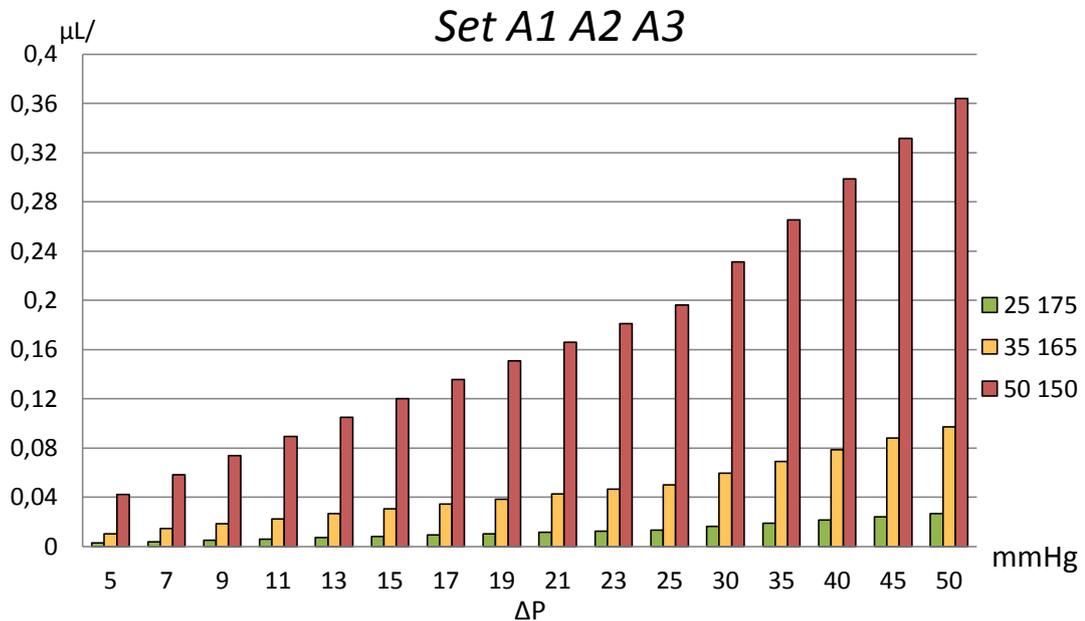


Figura 54 – Istogramma di confronto SETs A1-A2-A3

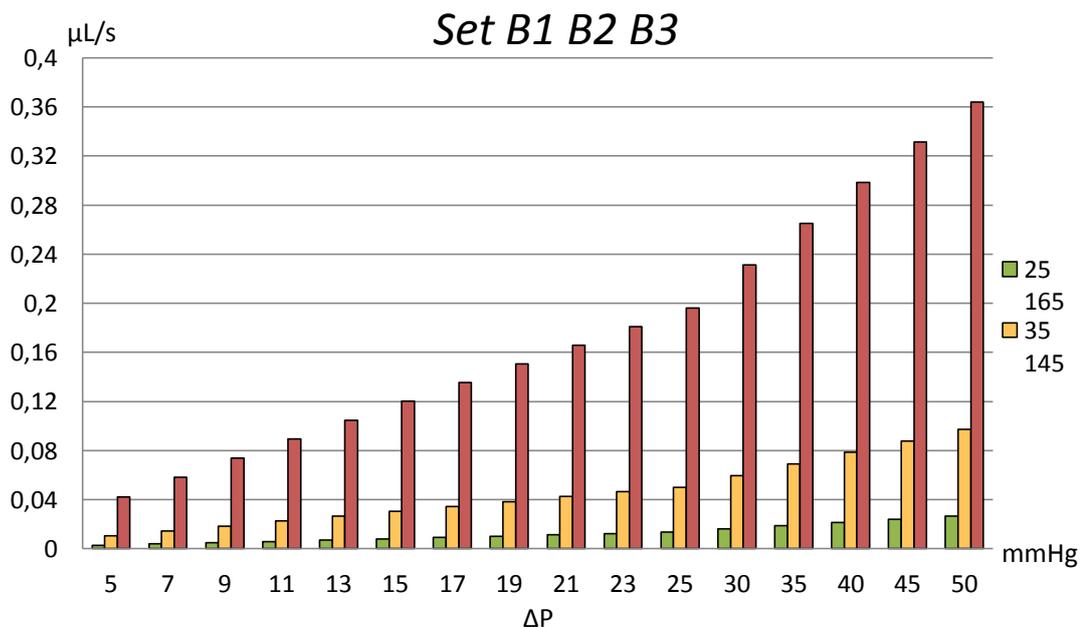


Figura 55 - Istogramma di confronto SETs B1-B2-B3

Le variazioni di sezione portano ad una variazione della velocità di flusso in uscita molto alta, il codice colore ci aiuta nella visualizzazione veloce dei diversi settings usati, e nella loro comparazione reciproca.

	<b>Set A1</b>	<b>Set A2</b>	<b>Set A3</b>	<b>Set B1</b>	<b>Set B2</b>	<b>Set B3</b>
$r_I$	25 $\mu\text{m}$	35 $\mu\text{m}$	50 $\mu\text{m}$	25 $\mu\text{m}$	35 $\mu\text{m}$	50 $\mu\text{m}$
$r_E$	200 $\mu\text{m}$	200 $\mu\text{m}$	200 $\mu\text{m}$	190 $\mu\text{m}$	180 $\mu\text{m}$	165 $\mu\text{m}$
$h_0$	175 $\mu\text{m}$	165 $\mu\text{m}$	150 $\mu\text{m}$	175 $\mu\text{m}$	145 $\mu\text{m}$	115 $\mu\text{m}$
<b>Gradiente di pressione mmHg</b>	<b>Velocità MAX del flusso in uscita <math>\mu\text{L/s}</math></b>					
5	0,002718	0,010349	0,042069	0,002718	0,010349	0,042069
7	0,003798	0,014407	0,058086	0,003798	0,014407	0,058085
9	0,004876	0,018442	0,073819	0,004876	0,018442	0,073819
11	0,005953	0,022461	0,089392	0,005953	0,022461	0,089391
13	0,007029	0,026469	0,104845	0,007029	0,026469	0,104844
15	0,008103	0,030467	0,120204	0,008103	0,030467	0,120203
17	0,009177	0,034457	0,135488	0,009177	0,034457	0,135487
19	0,010238	0,038441	0,150709	0,010238	0,038441	0,150708
21	0,011298	0,042419	0,165875	0,011298	0,042419	0,165874
23	0,012355	0,046318	0,180994	0,012355	0,046317	0,180993
25	0,01341	0,050159	0,196071	0,01341	0,050159	0,19607
30	0,016042	0,059693	0,231267	0,016041	0,059693	0,231265
35	0,018665	0,069148	0,265203	0,018665	0,069148	0,265202
40	0,021281	0,078539	0,298575	0,021281	0,078538	0,298573
45	0,023893	0,087877	0,331488	0,023893	0,087877	0,331487
50	0,026499	0,097172	0,364021	0,026499	0,097172	0,36402

Passando da un gradiente di pressione di 5 mmHg ad un gradiente di 50 mmHg, la velocità di uscita del flusso si decuplica.

## 5.1 DISCUSSIONE DEI DATI

In base alle velocità ottenute sembrerebbe che i SET A1, B1, si comportino perfettamente nel controllo del flusso in uscita dalla camera, ed è razionale pensare che a queste dimensioni, il pericolo di ipotonia e/o appiattimento della camera anteriore sia estremamente limitato. La quantità di flusso uscente dovrebbe garantire un drenaggio efficace dell'umore acqueo soprattutto per gradienti di pressioni estremamente alti.

I SET A2 e B2 si comportano in maniera simile, ma le velocità sono più alte e la differenza con i SET A1 e B1 è molto più accentuata soprattutto a gradienti di pressioni più alti; si veda a  $\Delta P=50$  mmHg, la velocità è circa 4 volte superiore.

Tali differenze non dovrebbero tuttavia limitare l'efficacia del micro-shunt. I SET A3 e B3 si comporta invece in maniera totalmente distante dai nostri obiettivi, la velocità di uscita del flusso è troppo alta, fino a 10 volte rispetto ai valori dei set A1 e B1, e risulta teoricamente non adatta, poiché non garantirebbe l'estinzione del rischio di ipotensione della camera anteriore.

## 5.2 SVILUPPI FUTURI

Risulta sicuramente possibile fornire al modello realizzato un grado di precisione ancora più elevato, fermo restando che a questo guadagno si associa un aumento della pesantezza di calcolo dei parametri oltre che un problema di identificazione dei parametri elettrici corrispondenti al modello fluidodinamico.

Il modello in ambiente Simulink e Matlab si presta perfettamente anche ad un'ottimizzazione del codice per permettere ulteriori automatizzazione nel calcolo dei parametri della simulazione o di fitting tra valori ottenuti e valori desiderati. La produzione di questi dispositivi a queste scale di grandezza rimane ancora complessa, soprattutto a causa dei materiali, della loro resistenza alla manipolazione del chirurgo in fase operatoria, e alla loro deformabilità durante la costruzione.

Sono riportati in letteratura casi in cui l'alta velocità di raffreddamento dei materiali, impedisca una modellazione complessa, così come una bassa velocità di raffreddamento durante la prototipazione, possa andare ad incidere fortemente sulla risoluzione di stampa, soprattutto per sistemi di stampa 3D, i quali costituiranno nel futuro a noi prossimo, un metodo di personalizzazione dei dispositivi al singolo individuo, bypassando tutti quei problemi dovuti alla fabbricazione su larga scala dei sistemi commerciali.

I sistemi attuali sfruttano molecole farmacologicamente pericolose a causa degli effetti collaterali che possono provocare, motivo per cui uno studio specifico sui sistemi di ritenzione e distribuzione del farmaco in sede, darebbe la possibilità di minimizzare tali effetti avversi che

sono a parità di rischio causato dalla malattia del glaucoma, comunque pericolosi per la salute del paziente trattato.

Modifiche alla forma e dimensioni del patch così come del micro-shunt, possono essere effettuate a scopo di creare un sistema più inerte possibile per l'occhio; particolare attenzione può essere riposta anche nei materiali usati e nei loro accoppiamenti con possibili sostanze farmacologiche coadiuvanti il trattamento.

# Bibliografia

- [1] G. Anastasi, S. Capitani, M. L. Carnazza, S. Cinti, R. De Caro, R. F. Donato, V. F. Ferrario, L. Fonzi, A. Tito Franzi, E. Gaudio, R. Geremia, G. G. Lanza, C. E. Grossi, M. Gulisano, F. A. Manzoli, G. Mazzotti, F. Michetti, S. Miscia, V. Mitolo, A. Montella, G. Orlandini, A. Paparelli, T. Renda, D. Ribatti, A. Ruggeri, P. Sirigu, A. Soscia, G. Tredici, M. Vitale, D. Zaccheo, G. Zauli, S. Zecchi. "16. Apparato della Vista" in *Trattato di Anatomia Umana*, quarta edizione, vol. 3, Edi-Ermes, Milano, 2006, pp. 347-383.
- [2] A. D. Fitt, G. Gonzalez. "Fluid Mechanics of the Human Eye: Aqueous Humour Flow in the Anterior Chamber". *Bulletin of Mathematical Biology*, 27 Genuary 2005.
- [3] Jay W. McLaren. "Measurement of aqueous humor flow". *Experimental Eye Research*, vol.88, pp641-647, 2009.
- [4] Luciano Quaranta, MD, PhD, Andreas Katsanos, MD, PhD, Andrea Russo, MD, Ivano Riva, MD. "24-hour Intraocular Pressure and Ocular Perfusion Pressure in Glaucoma". *Survey Of Ophthalmology*, vol. 58, pp. 26-41, 2013.
- [5] Manik Goel, Renata G. Picciani, Richard K. Lee and Sanjoy K. Bhattacharya. "Aqueous Humor Dynamics: A Review". *The Open Ophthalmology Journal*, vol. 4, pp. 52-59, 2010.
- [6] V. Everett Kinsey. "The Chemical Composition And The Osmotic Pressure Of The Aqueous Humor And Plasma Of The Rabbit". *The Journal of General Physiology*, 29 July 1950.
- [7] Matthew R. Richardson, Marianne O. Price, Francis W. Price, Jennifer C. Pardo, Juan C. Grandin, Jinsam You, Mu Wang, Mervin C. Yoder. "Proteomic analysis of human aqueous humor using multidimensional protein identification technology". *Molecular Vision*, vol. 15, pp.2740-2750, 24 Septemper 2009.
- [8] Brad Bowling. "Glaucoma" in *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*, 8th Edition, Elsevier, 2016, pp. 304-394
- [9] Chian-Huey Hong, MD, Analisa Arosemena, MD,<sup>1</sup> David Zurakowski, PhD,<sup>2</sup> and Ramesh, S. Ayyala, MD, FRCS, FRCOphth. "Glaucoma Drainage Devices: A Systematic Literature Review and Current Controversies". *Survey Of Ophthalmology*, vol. 50, number 1, pp.48-60, Genuary 2005.
- [10] Grace M. Richter, Anne L. Coleman. "Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects". *Clinical Ophthalmology*, vol. 10, pp. 189-206, 28 January 2016.
- [11] Nima Fatehi, Esteban Morales, Nucharee Parivisutt, Reza Alizadeh, Grace Ang, Joseph Caprioli. "Long-term Outcome of Second Ahmed Valves in Adult Glaucoma". *American Journal of Ophthalmology*, vol. 186, pp.96-193, February 2018.
- [11 ] Alejandro Arciniegas, MD, Fernando Ramirez, PHD. "Acqueous-Vortex Derivation: A Preliminary Study on Rabbits". *Glaucoma Journal*, vol. 25, pp. 802-806, 2016.

[12] Behzad Amoozgar, Xiaoling Wei, Jun Hui Lee, Michele Bloomer, Zhengtuo Zhao, Paul Coh, Fei He, Lan Luan, Chong Xie, Ying Han. "A Novel Flexible Microfluidic Meshwork To Reduce Fibrosis In Glaucoma Surgery". *Public Library of Science (PLOS)*. Louis R. Pasquale, Harvard Medical School, UNITED STATES. 16 March 2017

[13] Jan Hauser, Jakub Parak, Miroslav Lozek, Jan Havlik. "System Analyze Of The Windkessel Models"

[14] Paolo Guidi, Stefano Mirandola. *Sistemi e Automazione*. Bologna: Zanichelli editore S.p.A., 2013.

[15] P. Klinkert, P. N. Post, P. J. Breslau, J. H. van Bockel. "Saphenous Vein Versus PTFE for Above-Knee Femoropopliteal Bypass. A Review of the Literature". *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, vol.27, pp. 357-362, April 2004.

[16] Igor J. Rychlik, MB, MRCS, Philip Davey, MB, MRCS, Jamie Murphy, BChir, PhD, Mark E. O'Donnell, MMedSc, MD, FRCS. "A Meta-Analysis To Compare Dacron Versus Poly-tetra-fluro-ethylene Grafts For Above-Knee Femoropopliteal Artery Bypass". *Journal Of Vascular Surgery*, vol. 60, number 2, pp. 506-515, 17 May 2014.

[17] Leonard Pinchuk, Gregory J. Wilson, James J. Barry, Richard T. Schoephoerster, Jean-Marie Parel, Joseph P. Kennedy. "Medical applications of poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) ("SIBS")". *Biomaterials*, vol.29, pp. 448-460, 2008.

[18] Herbert Gross, Fritz Blechinger, Bertram Achtner. "Human Eye" in *Handbook of Optical Systems: Vol. 4 Survey of Optical Instruments*, vol. 4. John Wiley & Sons, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, pp. 1-87, 2008

[19] <http://www.anatomylearning.com/WebGl/browser.php>

[20] Allergan Inc. "Directions For Use For The Xen® Glaucoma Treatment System".

[21] Antonio Fea, Carlo Lavia, Giulia Consolandi, Paola Cannizzo, Giulia Pignata, Teresa Rolle, Federico Maria Grignolo. "Un Nuovo Metodo Di Filtrazione Sottocongiuntivale: Xen 45". *Italian Review Of Ophthalmology*, pp. 106-107.

[22] Laura Moschetta, Gian Luca Laffi. "Chirurgia Filtrante Mininvasiva Del Glaucoma: L'impianto Di Xen45 Nella Nostra Esperienza". *Italian Review Of Ophthalmology*, pp. 108-111, Giugno 2015.

[23] Tine Van Bergen, Sarah Van de Velde, Evelien Vandewalle, Lieve Moons, Ingeborg Stalmans. "Improving Patient Outcomes Following Glaucoma Surgery: State Of The Art And Future Perspectives". *Clinical Ophthalmology*, vol. 8, pp. 857-867. 2 May 2014.

[24] Marian Lobler, Katrin Sternberg, Oliver Stachs, Reto Allemann, Niels Grabow, Anne Roock, Christine F. Kreiner, Detlef Streufert, Axel T. Neffe, Bui Duc Hanh, Andreas Lendlein, Klaus-Peter Schmitz, Rudolf Guthoff, "Polymers and drugs suitable for the development of a drug delivery drainage system in glaucoma surgery" *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials*, vol. 97, pp. 388-395. 2011



---

