

UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE



**CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA
E CHIRURGIA**
ANNO ACCADEMICO 2019-2020

TESI DI LAUREA

*“Gli effetti della chirurgia nello strabismo sulla
vascolarizzazione della coroide rilevati
mediante angiografia OCT”*

RELATORE

Prof. Aldo Vagge

CANDIDATO

Cosmin Alexandru Sava

Indice

Capitolo I – Introduzione → 3

Capitolo II – Anatomia → 4

II.1 - Anatomia dell'occhio → 4

II.2 - Coroide → 5

II.2.1 - Embriologia → 6

II.2.2 - Vasi della coroide → 10

II.2.3 - Fattori di rischio che modificano la vascolarizzazione della coroide → 12

II.3 - Muscoli estrinseci dell'occhio → 16

Capitolo III – Strabismo → 19

III.1 - Movimenti oculari → 20

III.2 - Sistema sensitivo dell'occhio → 22

III.3 - Adattamento motorio allo strabismo → 24

III.4 - Adattamento sensitivo allo strabismo → 25

III.5 - Ambliopia → 26

III.6 - Esotropia → 27

III.7 - Exotropia → 29

III.8 - Chirurgia dello strabismo → 31

Capitolo IV – OCT → 41

IV.1 - Funzionamento → 41

IV.2 - Time domain vs. Spectral domain → 43

IV.3 - OCT Swept Source → 43

IV.4 - Vantaggi dell'OCT → 45

Capitolo V – Variazioni oculari in seguito alla chirurgia → 47

V.1 - Cambiamenti refrattivi → 47

V.2 - Alterazioni vascolari → 48

Capitolo VI – Studio sperimentale → 52

VI.1 - Introduzione → 52

VI.2 - Metodi → 53

VI.2.1 - Pazienti e metodi → 53

VI.2.2 - Misurazioni SS-OCTA → 54

VI.2.3 - Analisi dei dati → 55

VI.3 - Risultati → 55

VI.3.1 - Caratteristiche demografiche → 55

VI.3.2 - Risultati delle misurazioni SS-OCTA → 56

VI.4 - Discussione → 57

Ringraziamenti → 60

Bibliografia → 62

Capitolo I – Introduzione

Lo strabismo rappresenta una patologia oculare nella quale si ha una deviazione di uno o di entrambi gli occhi dalla normale direzione dello sguardo, per cui gli assi visivi non convergono nel punto fissato, bensì s'incrociano o divergono sotto un angolo misurabile con opportuni apparecchi. Si può quindi avere una deviazione sul piano orizzontale, dove si parlerà di esotropia o strabismo convergente quando l'occhio colpito devia verso l'interno e di exotropia o strabismo divergente quando il medesimo guarda verso l'esterno. Sul piano verticale si parlerà invece di ipertropia e di ipotropia se la deviazione sarà rispettivamente verso l'alto o verso il basso. Questa alterazione si può manifestare nell'adulto tipicamente con diplopia, mentre nel bambino il cervello può adattarsi rapidamente al problema sopprimendo una delle due immagini e facendo più affidamento ai segnali ricevuti dall'occhio dominante: si parla quindi di ambliopia, quando si riduce la capacità visiva dell'occhio più colpito onde evitare la diplopia.

Dati i numerosi e importanti sintomi e segni che ne possono conseguire, gli interventi terapeutici precoci hanno maggior probabilità di garantire un outcome favorevole al paziente.

Gli obiettivi principali saranno quelli di migliorare l'acuità visiva, ottenere il corretto allineamento degli occhi e ripristinare una visione oculare adeguata. Per raggiungere questi risultati diventa sempre più imprescindibile un approccio chirurgico volto a correggere al meglio questo difetto visivo. In base alla gravità del quadro clinico si potranno effettuare diversi interventi, anche in più tempi se la condizione sottostante lo dovesse richiedere. Come avviene per ogni evento traumatico, l'organismo risponde di conseguenza all'insulto subito.

Lo scopo dello studio condotto presso la Clinica Oculistica DiNOGMI, Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova, è quello di stabilire e verificare se vi sia un'alterazione della vascolarizzazione della coroide conseguente alla chirurgia dello strabismo.

Capitolo II – Anatomia

II.1 - Anatomia dell'occhio

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. Esso è rivestito da tre membrane sovrapposte: la più superficiale è la tonaca fibrosa, costituita da cornea e sclera in continuità tra loro nel limbus sclerocorneale; internamente ad essa vi è la tonaca vascolare, comprendente coroide, corpo ciliare e pupilla;

profondamente a quest'ultima si ha la tonaca nervosa o retina, dal cui segmento posteriore origina il nervo ottico. La cornea anteriormente e l'iride posteriormente delimitano la camera anteriore dell'occhio, ripiena di un liquido trasparente, l'umore acqueo. La camera posteriore invece è compresa tra iride, corpo ciliare e cristallino, ripiena anch'essa di umore acqueo e comunicante con la camera anteriore attraverso il forame pupillare. Lo spazio rimanente del bulbo oculare, situato posteriormente al cristallino e delimitato dalla retina, è occupato da una sostanza trasparente, gelatinosa ed incolore, denominata corpo vitreo. [1]

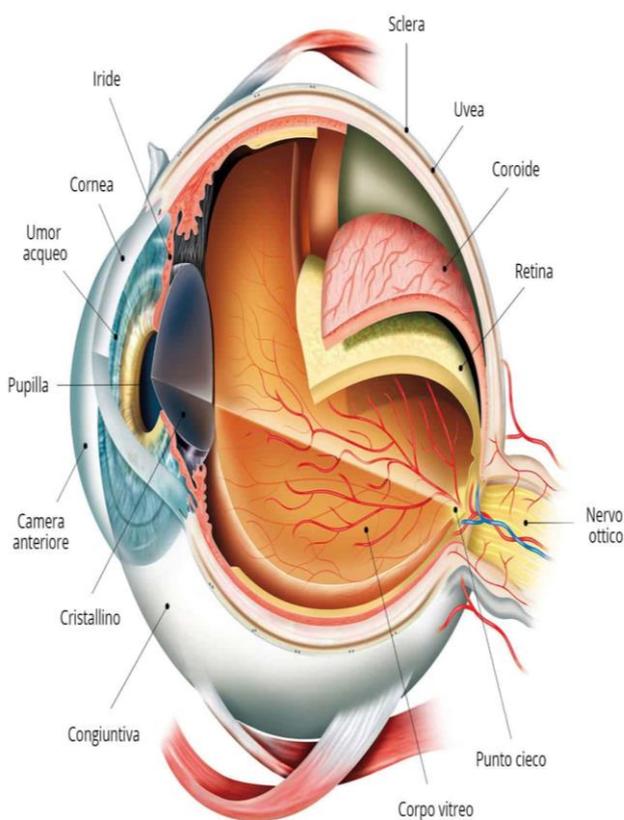


Figura 1 - Anatomia bulbo oculare

II.2 - Coroide

La coroide è una lamina che riveste i due terzi posteriori del bulbo oculare, dall'ingresso del nervo ottico fino all'ora serrata della retina, continuando poi gradatamente nel corpo ciliare e assumendo per questo una forma di due terzi di sfera cava. Spessa circa 300 μm , si presenta di color ruggine scuro a causa dell'estrema ricchezza di vasi, attraverso i quali nutre gli strati esterni e l'epitelio pigmentato della retina. Insieme a quest'ultimo, la coroide ha la funzione di assorbire i raggi luminosi che attraversano la retina, evitando così la loro riflessione sulla retina.

Essa è adesa alla faccia profonda della sclera per mezzo di uno strato di connettivo lasso, la lamina sovracoroidea, attraversata da vasi e nervi. La coroide è estremamente delicata e lacerabile; inoltre, la sua adesione alla sclera è debole, per cui, in caso di separazione dalla sclera, la lamina sovracoroidea rimane adesa alla faccia profonda della sclera stessa costituendo la lamina fusca. L'aderenza della coroide alla sclera si incrementa a livello della macula lutea. Posteriormente, presenta un foro di circa 1,5 mm di diametro che fornisce passaggio al nervo ottico. La coroide è costituita essenzialmente da tre strati tra loro in continuità: la lamina sovracoroidea, attraverso la quale è unita alla sclera; la lamina vascolare, che è costituita dalle ramificazioni delle arterie e delle vene proprie della coroide; la lamina coriocapillare, che è costituita da una rete vascolare più prospiciente la retina e dedicata all'irrorazione degli strati più superficiali di quest'ultima altrimenti sprovvisti di nutrimento.

II.2.1 - Embriologia

La coroide è un tessuto altamente vascolarizzato, situato tra l'epitelio pigmentato retinico (RPE) e l'estrema porzione dell'occhio, la sclera. È separata dalle cellule dell'epitelio pigmentato dalla membrana di Bruch. La coroide presenta tre strati di vasi: lo strato più esterno con vasi larghi, arterie e vene (strato di Haller); lo strato intermedio con vasi di medio calibro, arteriole e venule (strato di Sattler); e lo strato più interno di capillari adiacente alla membrana di Bruch [strato coriocapillare (CC)]. Questi tre strati relativamente distinti ricorrono solamente nel polo posteriore, ossia nella parte di coroide posteriore alla retina peripapillare, il disco ottico e la macula, mentre il resto della coroide ha solo la CC e uno strato più profondo di vasi sanguigni più larghi. È un sistema vascolare unico, nel quale la CC ha un pattern lobulare nella parte centrale della coroide, mentre è fenestrata solamente nella parte retinica dei vasi. Il diametro dei capillari è relativamente ampio, misurando tra i 15 ed i 30 μm . [2]

La CC e RPE sono strettamente associati, non solo dal punto di vista anatomico ma anche funzionale. I fotorecettori, che sono metabolicamente molto attivi, sono dipendenti dalla CC per i nutrienti, l'ossigeno e la rimozione dei prodotti di scarto conseguenti al rinnovo dei fotorecettori stessi e alla digestione delle membrane esterne di questi ultimi nel RPE. In generale quindi la CC mantiene l'omeostasi del complesso coroide/RPE/fotorecettori. Per realizzare ciò, le cellule endoteliali della CC esprimono enzimi unici. CA IV è uno dei 14 isoenzimi dell'anidrasi carbonica che sono stati identificati nei mammiferi. CA IV è un enzima di membrana che catalizza la reazione reversibile nella quale $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ è convertita a $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. Quando accoppiato al cotrasportatore sodio/bicarbonato, il complesso controlla il pH locale. La fosfatasi alcalina (APase) è marcatamente espressa nella vascolarizzazione della coroide. Questo enzima è espresso solamente nei vasi sanguigni coroideali perfusi, e la neovascolarizzazione sembra registrare un'attività della APase più intensa. L'APase idrolizza una varietà di substrati che generano anioni fosfato inorganici responsabili di calcificazioni

vascolari e differenziazione osteogenica.

Un altro enzima presente nella CC è l'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), che è importante per la normale vascolarizzazione della coroide. La produzione di NO da parte dell'enzima assicura una vasodilatazione adeguata. [3]

Lo sviluppo vascolare della coroide si attua tra la 6a e la 22esima settimana di gestazione. Per capire al meglio le varie fasi sono indispensabili riferimenti a diversi marcatori. Vi sono marcatori di cellule endoteliali (EC) (CD34,CD31,vWf), angioblasti ed EC (CD39), eritroblasti (catena epsilon dell'emoglobina, Hb-e), cellule proliferanti (Ki67) e VEGFR-2.

CD39 è un marker sia per gli angioblasti che per le EC. Nell'adulto CD39 degrada l'ADP, eliminando quindi il maggior stimolo per l'aggregazione piastrinica.

CD34 è una glicoproteina transmembrana di superficie, espressa selettivamente nelle cellule staminali e progenitrici, oltre che nelle EC.

CD31 o PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion membrane), è un marcatore utilizzato comunemente per le EC. CD31 è una molecola di adesione che controlla la diapedesi dei leucociti, la transmigrazione delle cellule CD34⁺ attraverso le EC e contribuisce a mantenere l'integrità delle cellule endoteliali.

Il fattore di von Willebrand (vWf) è una glicoproteina multimerica prodotta costitutivamente da EC e megacariociti. Il vWf media il legame delle piastrine al sito di danno vascolare.

VEGFR-2 è il recettore responsabile della proliferazione VEGF indotta delle EC durante l'angiogenesi. La sua importanza nello sviluppo embrionario è dimostrata, infatti nei topi knockout di VEGFR-2 la formazione delle isole sanguigne e la vasculogenesi non si verificano.

La catena epsilon dell'emoglobina (Hb-e) è un marker di eritroblasti ed eritropoesi. L'espressione simultanea di Hb-e e di alcuni marcatori vascolari nella coroide embrionaria indica che inizialmente la CC si sviluppa per emovasculogenesi (vasi sanguigni e cellule del sangue si formano simultaneamente da un precursore comune).

L'indice di proliferazione (Ki67) delle EC nella CC fetale suggerisce che i vasi di medio e grande calibro nella coroide posteriore si sviluppano successivamente per angiogenesi. [2]

L'iniziale sviluppo della CC umana avviene per emo-vasculogenesi tra le 6 e le 8 settimane di gestazione (WG). Verso la 6-7 WG eritroblasti (marker Hb-e) si osservano all'interno di isole di progenitori nello strato della CC e si diffondono nello stroma coroideale in via di formazione. Spesso le cellule che esprimono Hb-e co-esprimono marcatori per EC

(CD34,CD31,CD39),ematopoietici (CD34) ed angioblasti (CD39,VEGFR-2), avvalorando l'ipotesi dell'emo-vasculogenesi. Si osserva un singolo strato di vasi nella coroide in questo momento, la CC. Entro le 8.5 WG ci sono alcuni eritroblasti associati con la CC e alcuni lumi cominciano ad apparire.

Alla 11-12 WG si osserva la presenza di vasi più profondi, sviluppati maggiormente al polo posteriore rispetto alla coroide equatoriale. Alcune EC marcate sia con CD34 che con Ki67 proliferano dalla parte sclerale della CC, suggerendo che i vasi intermedi si formino per angiogenesi. Tutti i vasi sono negativi per PV-1 (plasmalemmal vesicle-associated protein), glicoproteina di membrana presente nei diaframmi delle fenestrature. La lamina basale non si osserva. Strutturalmente, la CC è composta da aggregati di progenitori con dei lumi simili a fessure. Alcune cellule assumono una posizione avventiziale rispetto alle cellule che formano il lume primitivo. Tutti i progenitori sono rigonfi e ci sono alcune tight junctions tra le cellule che delimitano il lume.

Alla 14 WG nella CC periferica, cellule in posizione abluminale simili a periciti formano dei contatti particolari con le EC, caratteristici della microvascolarizzazione dell'adulto. 2 marcatori per periciti aiutano a stimare la maturazione di queste cellule abluminali: l'actina α del muscolo liscio (α SMA), presente nei periciti maturi e NG-2, un glicosamminoglicano presente sulla loro superficie. A 14 WG l'immunoreattività per il α SMA è limitata, mentre per il NG2 è molto marcata.

Alla 16 WG alcune aree della CC sono debolmente positive al PV-1, evidenziando la presenza di alcune fenestrature scarse e non continue. Il numero è maggiore nel polo posteriore, dove la CC è morfologicamente più matura. Le tight junctions delle EC sono leggermente più pronunciate e la membrana di Bruch appare più organizzata. La membrana basale è presente

ma è più pronunciata nella parte retinica del capillare.

Alla 21 WG, tre strati di vasi sanguigni sono presenti nel polo posteriore come dimostrano i marcatori delle EC. Questo è il primo momento nel quale si vede l'evidenza della maturazione dei fotorecettori. L'immunoreattività per PV-1 si ha nella maggior parte della CC, ma di nuovo è più intensa nel polo posteriore che nella periferia. Nell'occhio adulto il PV-1 è uniformemente intenso e più apparente nella parte retinica del lume della CC, mentre gli altri marcatori delle EC sono uniformi intorno alla CC.

Alla 22 WG la CC ha una parete sottile, vasi piatti con lumi aperti ed aree contigue con fenestrature. Sono presenti tight junctions ben formate. La membrana di Bruch è più sviluppata con collagene ed elastina disperse sotto la membrana basale del RPE. Fino alla 22 WG α SMA cresce continuamente nei periciti maturi così come NG-2. [4]

Nel delicato processo di sviluppo della vascolarizzazione della coroide è fondamentale il contributo del VEGF. Oltre a questa forma pro-angiogenica, anche la forma anti-angiogenica VEGF-b, derivata dallo splicing alternativo di VEGF, sembra assumere un importante ruolo modulatore. Mentre nelle prime WG il VEGF è maggiormente rappresentato sia nella CC che nel RPE, via via che si arriva verso le ultime WG la quota di VEGF-b comincia ad aumentare, tanto che alla 21 WG entrambi i fattori sono presenti nel RPE ma con polarità opposta: il VEGF basale e il VEGF-b apicale. Questo equilibrio angiogenico mira alla corretta formazione dei vasi, dando all'inizio lo slancio all'angiogenesi grazie al VEGF, fondamentale anche per il mantenimento delle fenestrature dei capillari, mentre nella fase finale il VEGF-b della parte apicale del RPE controbilancia questa spinta allo sviluppo per impedire l'invasione dello spazio subretinico da parte dei vasi della coroide. [5]

II.2.2 - Vasi della coroide

La coroide rappresenta la lamina vascolare dell'occhio, garantendo allo stesso un'adeguata nutrizione e distribuzione di ossigeno dal versante arterioso, oltre che la rimozione delle sostanze di scarto da quello venoso. Per fare questo si avvale di tre strati di vasi: il più esterno, lo strato di Haller, è costituito dai vasi di calibro maggiore: l'intermedio, lo strato di Sattler, da vasi di medio calibro: il più interno, lo strato coriocalpillare, da ramificazioni capillari.

La vascolarizzazione dell'occhio si avvale di due sistemi, quello retinico e quello ciliare, ambedue dipendenti dall'arteria oftalmica, ramo della carotide interna.

Il sistema ciliare è alimentato mediante le arterie ciliari anteriori e posteriori. Le arterie ciliari posteriori, mediale e laterale, danno origine ad un certo numero di rami brevi (arterie ciliari posteriori brevi) e a un solo ramo lungo (arteria ciliare posteriore lunga). Le arterie ciliari posteriori brevi (circa 20) perforano la sclera tutto intorno al nervo ottico e, con alcuni rami, nello spessore della sclera stessa, costituiscono un cerchio arterioso attorno alla parte intrabulbare del nervo (anello di Haller). Dall'anello di Haller originano alcuni piccoli rami (arterie cilioretiniche) destinati alla retina. Le arterie ciliari posteriori brevi si ramificano quindi nello strato vascolare della coroide e si capillarizzano nello strato coriocalpillare. Le arterie ciliari posteriori (mediale e laterale) dopo aver perforato la sclera, continuano a portarsi in avanti, decorrendo nella lamina sovracoroidea. In prossimità del margine ciliare dell'iride si risolvono in rami che, anastomizzandosi tra loro e con rami delle arterie ciliari anteriori, formano, in corrispondenza di tale margine, il grande cerchio arterioso dell'iride. Da questo muovono rami ciliari, per il corpo ciliare, e rami iridei che, con decorso raggiato, si portano in prossimità del margine pupillare dell'iride dove si anastomizzano fra loro costituendo il piccolo cerchio arterioso dell'iride; prendono inoltre origine rami anastomotici che con decorso ricorrente raggiungono la rete delle arterie ciliari posteriori brevi, decorrendo nello strato vascolare della coroide. Le arterie ciliari anteriori hanno origine dai rami muscolari dell'arteria oftalmica e, in numero

di 6-8, raggiungono la sclera che perforano in prossimità dell'inserzione dei muscoli retti, dopo aver dato origine ai rami episclerali. Danno rami al corpo ciliare e contribuiscono a formare il grande cerchio arterioso dell'iride.

Il sistema dei vasi venosi ciliari presenta differenze rispetto a quello delle arterie. Esso drena il sangue proveniente dalla parte anteriore del corpo ciliare mediante le vene ciliari anteriori, che ricevono pure l'umore acqueo dal seno venoso della sclera (canale di Schlemm). Le vene ciliari anteriori sono tributarie della vena oftalmica. Il sangue che proviene dalla parte posteriore della sclera prende la via delle vene ciliari posteriori (tributarie della vena oftalmica), mentre il sangue proveniente dalla coroide (e anche dal corpo ciliare e dall'iride) viene convogliato nelle 4 vene vorticose (una per ogni quadrante del globo oculare), tributarie anch'esse della vena oftalmica.

La coroide non ha veri vasi linfatici; abbonda invece di lacune linfatiche, particolarmente nella lamina sovracoroidea, dove l'ampio e complesso sistema realizzato da tali fessure crea un dispositivo analogo a quello dello spazio subaracnoideo delle meningi (spazio pericoroideo).

I nervi, rami dei nervi ciliari, terminano principalmente nella parete dei vasi.

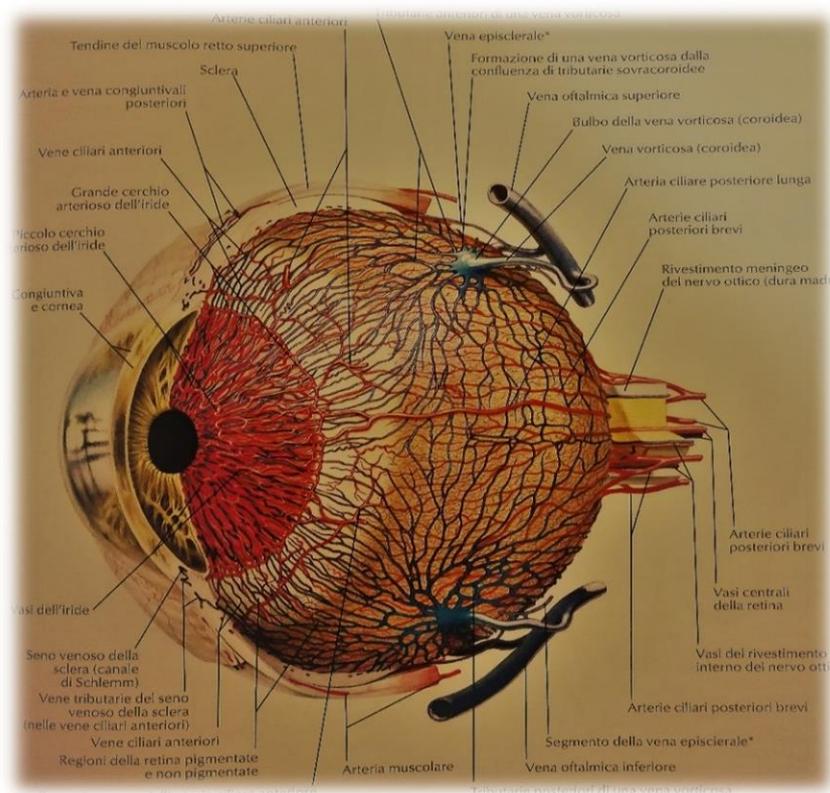


Figura 2 - Vascolarizzazione della coroide

II.2.3 - Fattori di rischio che modificano la vascolarizzazione della coroide

I fattori di rischio epidemiologicamente più frequenti alterano in maniera diversa i vasi della coroide. Tra questi ci sono:

1. Etnia: l'appartenenza a un gruppo etnico diverso non sembra suggerire grandi differenze nella vascolarizzazione della coroide, se non per quanto riguarda lo spessore della coroide peripapillare, risultata maggiore nella popolazione africana rispetto a quella europea. [6,7]

2. Sesso: alcuni aspetti della coroide variano tra il genere maschile e quello femminile. Grazie alla tomografia ottica computerizzata (OCT) è possibile riscontrare un maggior volume e uno spessore maggiore della coroide maschile rispetto a quella femminile. Queste osservazioni potrebbero essere alla base della disparità di genere di alcune condizioni cliniche collegate alla coroide. [8-10]
Oltre a questa differenza, anche l'assetto ormonale sembra giocare un ruolo importante nella vascolarizzazione coroideale. Nel genere femminile, ai cambiamenti ormonali dal pre al post-menopausa, coincidono cambiamenti nei parametri vascolari: nel pre-menopausa si ha un flusso sanguigno nella coroide significativamente maggiore sia rispetto ai soggetti maschili della medesima età, sia rispetto ai soggetti femminili nel post-menopausa. Ciò non è più vero nel post-menopausa, quando non ci sono più significative differenze di flusso con la controparte maschile della stessa età. Nel sesso maschile questo cambiamento con l'età non avviene, dimostrando l'effettivo ruolo degli ormoni femminili in tal senso. [11,12]

3. Età: la prevalenza delle alterazioni della vascolarizzazione della coroide aumenta inevitabilmente con l'avanzare dell'età. Si hanno quindi un maggior deficit di flusso nella coriocapillare, soprattutto nella regione centrale tra i 5 e 1 mm della macula e una minor densità di vasi

coroideali. [13,14]

Inoltre cambiamenti importanti si hanno anche nella degenerazione maculare legata all'età, malattia epidemiologicamente frequente nella popolazione anziana. La riduzione del flusso nella coriocapillare, la riduzione del choroidal vascularity index (CVI), rappresentano parte delle basi fisiopatologiche della malattia, oltre all'incremento della pulsatilità e la riduzione della velocità del flusso delle arterie ciliari posteriori brevi che suggeriscono un'aumentata resistenza vascolare. [15-18]

4. Ipertensione: l'ipertensione sistemica, fattore di rischio per molte patologie, contribuisce anche ad alterare i parametri vascolari della coroide. L'ipertensione acuta aumenta lo spessore della coroide, mentre l'IPT cronica potrebbe diminuirla. Sia la malattia coronarica che la stenosi dell'arteria carotide contribuiscono a diminuire sia lo spessore che il flusso della coroide. L'iniziale ispessimento della coroide nelle prime fasi della stenosi carotidea potrebbe dipendere da un meccanismo compensatorio legato all'ischemia. [19]

Anche l'insufficienza renale cronica, complicata dall'ipertensione, provoca una progressiva riduzione della densità vascolare e dello spessore della coroide. [20]

Una condizione rara è rappresentata dalla coroidopatia ipertensiva, risultato di una crisi ipertensiva acuta nei giovani adulti, che si può manifestare con: macchie di Elschnig, infarti coroidali focali che si presentano in forma di spot piccoli, neri, circondati da aloni gialli; strie di Siegrist, macchie organizzate secondo decorso lineare lungo vasi coroidali e sono indicative di necrosi fibrinoide associata ad ipertensione maligna; distacco retinico essudativo se l'ipertensione è grave. [21-23]

Per quanto riguarda invece aumenti della pressione intraoculare (IOP), la coroide può autoregolare il suo flusso sanguigno in risposta a variazioni medio-lievi della IOP. [24,25]

5. Diabete: la correlazione tra diabete e occhio è ormai accertata da tempo, tanto che la retinopatia diabetica è una complicanza grave che può

portare alla cecità. Oltre al comparto retinico, il diabete provoca importanti alterazioni anche a livello coroideale. Nel DM-2 si ha una riduzione della componente vascolare coroideale, compresi i vasi negli strati di Sattler e Haller, misurata attraverso il CVI, e questa perdita di vasi sanguigni funzionali può essere di due tipi: diffusa o focale. La diffusa presenta perdita di alcuni segmenti capillari, ma non vi sono aree di assoluta mancanza di coriocapillare, mentre la focale presenta una completa mancanza ed atrofia della medesima. [26]

Accanto a questo reperto si ha una diminuzione di ampiezza, flusso (dovuta ad un aumento della resistenza vascolare associato a una diminuzione della pressione di perfusione vascolare) e densità dei vasi in relazione alla progressione di malattia.

L'assottigliamento della coroide potrebbe dipendere o dalla perdita della coriocapillare o dalla costrizione vascolare indotta dall'ipossia.

Ulteriori anomalie nella coroide diabetica includono microaneurismi, ostruzioni della coriocapillare, rimodellamenti vascolari con aumentata tortuosità, dropout vascolari ed aree di non perfusione.

L'iniziale ispessimento della coroide potrebbe essere dovuto ad un ispessimento stromale, associato alla maggiore permeabilità vascolare. Successivamente, a malattia avanzata, la persistente ipossia coroideale potrebbe risultare in una diminuzione di spessore e CVI. [27-33]

6. Fumo: il fumo, abitudine voluttuaria molto rappresentata nella popolazione mondiale, è un fattore di rischio accertato per le patologie vascolari.

L'effetto in acuto del fumo sulla circolazione coroideale sembra provocare un incremento del flusso nei vasi della coroide, ma tale effetto potrebbe man mano svanire con l'abitudine cronica al fumo, cambiamento dovuto ad un'alterata responsività vascolare allo stesso. [34-36]

Il numero di pacchetti per anno rappresenta inoltre un fattore di rischio per la degenerazione maculare senile, e il rischio è aumentato anche nei non-fumatori esposti al fumo passivo. [37,38]

Il fumo provoca quindi una diminuzione del CVI grazie agli effetti nocivi dei suoi componenti: la nicotina danneggia in maniera diretta l'endotelio,

sia in vitro che in vivo; il fumo stesso cambia i profili lipidici nel siero in forma proaterogena ed è associato all'infiammazione, che è strettamente correlata alla formazione delle placche aterosclerotiche. [39]

Lo spessore della coroide non sembra risentire in maniera significativa l'azione del fumo, essendoci molti risultati contrastanti a tal proposito. [40]

Curioso invece come il fumo passivo possa danneggiare la circolazione nei bambini, con un assottigliamento coroideale dose-dipendente. [41]

7. Neovascolarizzazione: la neovascolarizzazione coroideale è un reperto associato a molte affezioni oculari, inclusi disordini infiammatori, infettivi, degenerativi, ereditari, congeniti, traumatici e tumorali. Più frequentemente tale condizione si trova nei pazienti affetti da degenerazione maculare senile e miopia. Questo fenomeno esprime la crescita di nuovi vasi originati dalla coroide attraverso una breccia della membrana di Bruch che invade quindi lo spazio subretinico. È un'importante causa di perdita della visione.

Il meccanismo attraverso il quale si instaura questo processo è rappresentato da uno sbilanciamento tra fattori pro e anti-angiogenici. L'up-regolazione del VEGF (pro-angiogenico principale) è provocato ad esempio da ipossia, elevata quantità di glucosio, prodotti finali di glicazione, specie reattive dell'ossigeno, oncogeni e una varietà di citochine.

L'attivazione del VEGF aumenta la permeabilità vascolare, induce proliferazione di cellule endoteliali e migrazione cellulare. Il prodotto finale è la formazione di un network di nuovi vasi. Questi nuovi vasi si formano sia per angiogenesi (crescita da vasi preesistenti) che per vasculogenesi (crescita de novo), come dimostra anche la mobilitazione di progenitori derivati dal midollo osseo. [42-44]

II.3 - Muscoli estrinseci dell'occhio

I muscoli estrinseci dell'occhio sono rappresentati dai muscoli retti ed obliqui. I muscoli retti traggono origine in prossimità dell'apice dell'orbita da un piccolo tendine comune nastriforme foggiate ad anello, il quale si inserisce nel fondo della cavità orbitaria circoscrivendo il foro ottico e l'estremità mediale della fessura orbitaria superiore.

Tale tendine, che prende il nome di anello tendineo (di Zinn), è attraversato, oltre che dal nervo ottico e dall'arteria oftalmica, anche dai nervi oculomotore, nasociliare, abducente e dalla vena oftalmica superiore.

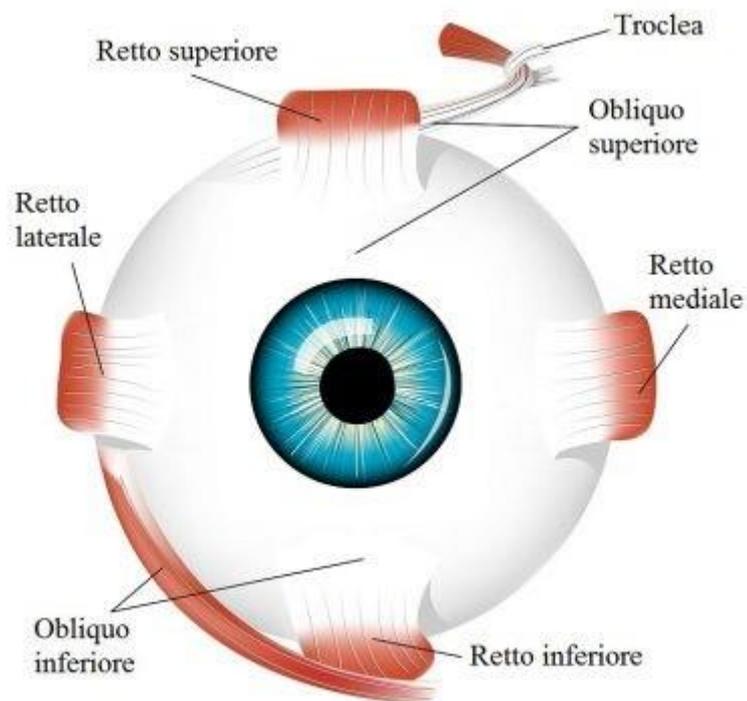


Figura 3 - Muscoli estrinseci dell'occhio

- Muscolo retto superiore: si diparte dal margine superiore dell'anello tendineo di Zinn, passa al di sotto del muscolo elevatore della palpebra superiore e si inserisce obliquamente sulla sclera, 7,7 mm dietro il limbus superiore. La sua inserzione a livello del bulbo oculare avviene al davanti dell'equatore. È innervato dal nervo oculomotore. La sua contrazione

produce un'elevazione, una modesta adduzione e una lieve rotazione mediale del bulbo.

- Muscolo retto mediale: è il più robusto dei muscoli; indietro prende origine sul segmento mediale dell'anello tendineo di Zinn, mentre in avanti va a inserirsi sulla sclera, 5,5 mm dietro al limbus nasale, al davanti dell'equatore. È innervato dal nervo oculomotore e produce uno spostamento in direzione mediale del polo anteriore dell'occhio.
- Muscolo retto inferiore: prende inserzione sul segmento inferiore dell'anello tendineo di Zinn e si porta in avanti sulla superficie inferiore della sclera, 6,5 mm dietro il limbus inferiore, sempre al davanti dell'equatore; anch'esso è innervato dal nervo oculomotore e, contraendosi, abbassa il polo anteriore del globo oculare e lo ruota medialmente.
- Muscolo retto laterale: origina dal margine laterale dell'anello tendineo di Zinn e si inserisce sulla sclera, 6,9 mm dietro il limbus temporale, al davanti dell'equatore. È innervato dal nervo abducente e contraendosi ruota il bulbo oculare su un piano orizzontale, spostandone il polo anteriore in senso laterale.
- Muscolo obliquo superiore: prende origine sul contorno mediale del foro ottico, quindi si dirige in avanti, lambendo il tetto dell'orbita, con un tendine di aspetto cilindrico. Questo tendine si insinua in un piccolo anello fibrocartilagineo (troclea), situato sulla parte mediale del tetto dell'osso frontale. Dopo aver attraversato tale anello, si dirige lateralmente e obliquamente e, passando sotto il muscolo retto superiore, si va ad inserire, in modo obliquo, al di dietro dell'equatore, nel quadrante temporale posterosuperiore sulla sclera. La sua funzione è quella di

ruotare il polo anteriore dell'occhio in basso e lateralmente; è innervato dal nervo trocleare.

- Muscolo obliquo inferiore: origina dall'osso mascellare, immediatamente al di sotto della fossa del sacco lacrimale e, portandosi lateralmente, va ad inserirsi sulla sclera, passando al di sotto del muscolo retto inferiore, nel quadrante temporale posteroinferiore sulla sclera, vicino alla macula, al di dietro dell'equatore. La sua contrazione sposta il polo anteriore dell'occhio in alto e lateralmente. È innervato dal nervo oculomotore.

I movimenti del bulbo oculare avvengono secondo tre assi di movimento: verticale, con innalzamento ed abbassamento del polo anteriore, orizzontale, con movimento sul piano trasverso degli occhi, e sagittale, intersecato dal piano obliquo. I movimenti dei due occhi sono sinergici, cioè all'azione di un muscolo di un lato si affiancano le azioni di altri tre muscoli dello stesso lato e di quello sinergico ed antagonista controlaterale.

Capitolo III – Strabismo

Lo strabismo è una malattia relativamente comune che riguarda circa il 4-5 % della popolazione. Si tratta di una condizione nella quale gli occhi sono mal allineati e non sono orientati nella stessa direzione: mentre un occhio fissa un oggetto, l'altro è rivolto all'interno, all'esterno, in alto oppure in basso. Può manifestarsi a qualsiasi età.

Lo strabismo quindi consiste nella deviazione degli assi visivi causata dal cattivo funzionamento dei meccanismi neuromuscolari che controllano i movimenti degli occhi.

Lo strabismo può essere intermittente o costante nel tempo, interessare prevalentemente un occhio o essere alternante.

Nei bambini, qualora non venga diagnosticato in tempo utile, può concorrere a determinare una significativa diminuzione permanente dell'acuità visiva (ambliopia). Negli adulti, il sintomo spesso rivelatore di un alterato funzionamento della muscolatura deputata a muovere gli occhi in maniera coordinata, è la visione doppia (diplopia).



Figura 4 - Paziente affetto da strabismo

Le cause dello strabismo possono essere diverse a seconda dell'età di insorgenza:

- Difetti della vista
- Malattie oculari (cataratta, ptosi, ecc.)

- Patologie neurologiche, paresi di origine cerebrale, paresi dei muscoli oculari
- Patologie endocrinologiche

Nei bambini si definisce “essenziale” quando non sono individuabili le cause. Nell’età adulta, le alterazioni a carico dell’apparato neuro-motore deputato a coordinare i movimenti oculari possono essere di natura restrittiva (cause più comuni: distiroidismi e miopia elevata), non paralitica (scompenso di strabismo infantile) e paralitica. Tra le cause di paralisi vi possono essere traumi cranici, malattie vascolari, malattie infettive, degenerative del sistema nervoso centrale, diabete.

III.1 - Movimenti oculari

- Duzioni: movimenti monoculari attorno gli assi di Fick. Consistono in adduzione, abduzione, elevazione, depressione, intorsione ed extorsione.

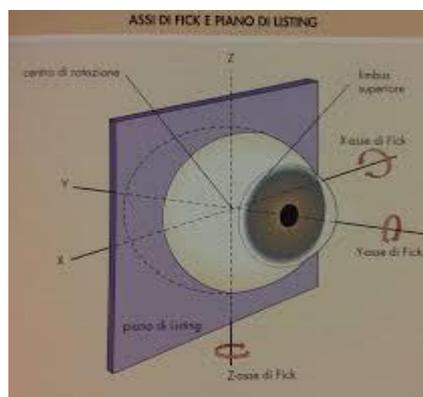


Figura 5 - Assi di Fick

- Versioni: movimenti binoculari, simultanei, coniugati.
 - destroversione e levoversione (sguardo a dx e a sx), elevazione e depressione
 - destroelevazione (sguardo su e a dx), destrodepressione (sguardo giù e a dx), levelevazione e levodepressione

- movimenti di torsione che avvengono per mantenere l'immagine dritta quando si inclina la testa, rappresentano il riflesso di raddrizzamento. Con la testa inclinata a dx, i limbi superiori dei due occhi ruotano a sx causando l'intorsione del globo dx e l'extorsione del sx (levocicloversione)

- Vergenze: movimenti binoculari, simultanei, opposti. La convergenza rappresenta un'adduzione simultanea (occhi girano verso l'interno); la divergenza è il movimento simultaneo verso l'esterno partendo da una posizione di convergenza. La convergenza può essere volontaria o riflessa.
- Posizioni dello sguardo: sei posizioni cardinali dello sguardo sono identificate, nelle quali un muscolo per ogni occhio è il principale responsabile per il movimento dell'occhio in quella determinata posizione, così come segue:
 - destroversione (retto laterale dx e retto mediale sx)
 - levoversione (retto laterale sx e retto mediale dx)
 - destroelevazione (retto superiore dx ed obliquo inferiore sx)
 - levoelevazione (retto superiore sx ed obliquo inferiore dx)
 - destrodepressione (retto inferiore dx ed obliquo superiore sx)
 - levodepressione (retto inferiore sx ed obliquo superiore dx)

Vi sono nove posizioni diagnostiche dello sguardo nelle quali vengono misurate le deviazioni. Sono rappresentate dalle sei posizioni cardinali, alle quali si aggiungono la posizione primaria, l'elevazione e la depressione.

Le 9 posizioni di sguardo

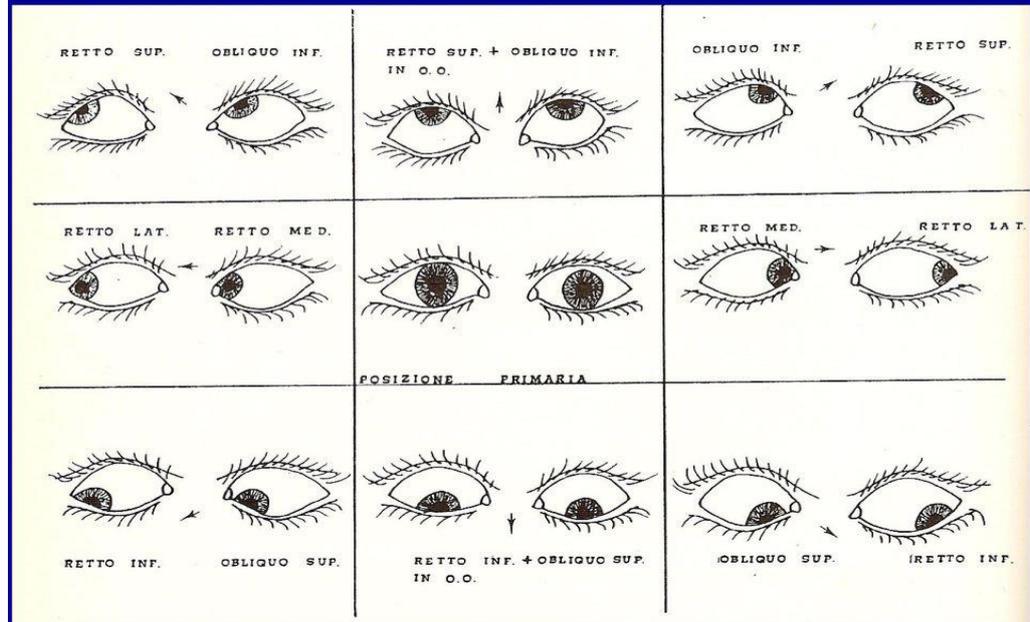


Figura 6 - Le 9 posizioni diagnostiche dello sguardo

III.2 - Sistema sensitivo dell'occhio

La normale visione singola binoculare (BSV) implica il simultaneo uso di entrambi gli occhi con la fissazione bifoveale, cosicchè ogni occhio contribuisce ad una singola percezione comune dell'oggetto in questione. Questo rappresenta la più alta forma di cooperazione binoculare. La BSV è basata sulla normale corrispondenza retinica (NRC), la quale richiede dapprima la comprensione della direzione e della proiezione visiva uniloculare.

La direzione visiva costituisce la proiezione di un dato elemento retinico in una specifica direzione dello spazio soggettivo, mentre la proiezione rappresenta l'interpretazione soggettiva della posizione di un dato oggetto nello spazio sulla base degli elementi retinici stimolati.

I punti retinici corrispondenti sono quindi aree di ciascuna retina che condividono la stessa direzione visiva soggettiva, quindi punti sulla retina nasale di un occhio hanno punti corrispondenti sulla retina temporale dell'altro occhio e viceversa. Questa organizzazione retinotopica si riflette

lungo tutte le vie visive, ogni occhio mantiene le immagini separate fino a quando le vie visive non convergono in neuroni della corteccia visiva primaria deputati alla fusione delle immagini.

La BSV è caratterizzata dall'abilità di fondere le immagini dai due occhi e di percepire la profondità binoculare: la fusione sensoriale implica l'integrazione da parte delle aree visive della corteccia cerebrale di due immagini simili, ognuna proveniente da ciascun occhio, in un'unica immagine, mentre la fusione motoria implica il mantenimento di un allineamento motorio degli occhi per sostenere la fissazione bifoveale. Quest'ultima è guidata dalla disparità dell'immagine retinica, che stimola le vergenze.

La vergenza comporta movimenti non coniugati degli occhi per superare la disparità dell'immagine retinica. La convergenza aiuta a controllare l'exoforia, mentre la divergenza aiuta a controllare l'esoforia. L'ampiezza della vergenza può essere misurata con prismi o con il sinottoforo. I valori normali sono:

- Convergenza: circa 15-20 Δ da lontano e 25 Δ da vicino
- Divergenza: circa 6-10 Δ da lontano e 12-14 da vicino
- Verticale: 2-3 Δ

La stereopsi è la percezione della profondità. Insorge quando oggetti posti dietro e davanti il punto di fissazione stimolano orizzontalmente diversi elementi retinici simultaneamente. La fusione di queste immagini diverse risulta in una singola impressione visiva percepita come profondità. Un oggetto è visto in maniera stereoscopica (in 3D) in quanto ciascun occhio vede un aspetto dello stesso leggermente differente.

All'inizio dello strabismo, appaiono due percezioni sensoriali basate sulla normale proiezione delle aree retiniche stimulate: confusione e diplopia. Queste richiedono la percezione visiva simultanea, ossia l'abilità di percepire simultaneamente le immagini da entrambi gli occhi. I bambini più piccoli sopprimono prontamente la diplopia, la quale però è persistente e fastidiosa nei bambini più grandi e negli adulti, quando insorge dopo il periodo sensitivo della visione binoculare.

La confusione è il contemporaneo apprezzamento di due immagini sovrapposte ma diverse, causato dalla stimolazione di punti retinici

corrispondenti (di solito la fovea) da immagini di oggetti differenti. La diplopia patologica è invece il contemporaneo riscontro di due immagini dello stesso oggetto in posizioni differenti, risultato di immagini del medesimo oggetto che cadono in punti retinici non corrispondenti. Nell'esotropia la diplopia è omonima (non crociata), nell'exotropia è eteronima (crociata).

III.3 - Adattamento motorio allo strabismo

L'adattamento motorio coinvolge l'adozione di una postura della testa compensatoria (CHP), che si esprime dapprima nei bambini con movimenti anormali degli occhi di natura congenita, che usano la CHP per mantenere la visione binoculare singola. In questi bambini la perdita della CHP potrebbe indicare la perdita della funzione binoculare ed il bisogno di un intervento chirurgico. Questi pazienti potrebbero presentare in età adulta sintomi di scompenso, spesso ignari della loro CHP. La CHP elimina la diplopia e aiuta ad accentrare il campo della visione binoculare. Il paziente girerà la testa nella direzione del campo d'azione del muscolo debole, così gli occhi girano automaticamente nella direzione opposta e il più distante possibile dal campo d'azione (la testa gira dove non può girare l'occhio).

La faccia girata sarà quindi adottata per controllare una deviazione puramente orizzontale, oppure nella paresi di un muscolo che agisce sul piano verticale per compensare il lato dove la deviazione verticale è maggiore (per esempio nella debolezza del muscolo obliquo superiore dx la faccia è girata a sx).

La testa inclinata è usata per compensare una diplopia torsionale o verticale, questa azione riduce la separazione verticale delle immagini sdoppiate e permette di riguadagnare la fusione. Se c'è una significativa componente torsionale che previene la fusione, inclinando la testa questa si riduce in quanto viene provocato il riflesso di raddrizzamento.

L'elevazione o l'abbassamento del mento può essere usato per compensare la debolezza di un muscolo elevatore o depressore o per minimizzare la deviazione orizzontale quando è presente un pattern "A" o "V".

III.4 - Adattamento sensitivo allo strabismo

Il sistema sensitivo oculare nei bambini ha l'abilità di adattarsi agli stati di confusione e diplopia mediante due meccanismi: la soppressione e la corrispondenza retinica anomala (ARC). Questo accade grazie alla plasticità del sistema visivo in via di sviluppo nei bambini di età inferiore ai 6-8 anni. Alcuni adulti che sviluppano un inizio improvviso di strabismo sono in grado di ignorare la seconda immagine dopo qualche tempo e perciò non lamentano diplopia.

La soppressione rappresenta una inibizione attiva della corteccia visiva dell'immagine proveniente da un occhio quando entrambi sono aperti.

Clinicamente può essere:

- Centrale o periferica: nella centrale l'immagine dalla fovea dell'occhio deviato è inibito per evitare confusione. Dall'altro lato, nella periferica, l'immagine dalla periferia della retina dell'occhio deviato viene inibita;
- Monoculare o alternata: monoculare quando l'immagine dall'occhio dominante predomina sempre sull'immagine dall'occhio deviato, così l'immagine da quest'ultimo è costantemente soppressa. Questo tipo di soppressione porta all'ambliopia. Quando è alternata (cambia da un occhio all'altro), l'ambliopia è meno probabile si sviluppi;
- Facoltativa od obbligatoria: la facoltativa si verifica solo quando gli occhi non sono allineati. L'obbligatoria è presente sempre, sia che gli occhi siano deviati, sia che siano dritti.

La corrispondenza retinica anomala (ARC) è una condizione in cui elementi retinici non corrispondenti assumono una direzione visiva soggettiva comune, quindi la fusione si verifica in presenza di uno strabismo manifesto di piccolo angolo; la fovea dell'occhio che fissa è accoppiata ad un punto non foveale dell'occhio deviato. La risposta binoculare non sarà però mai buona come la normale BSV. Rappresenta un adattamento sensitivo positivo allo strabismo, che permette una visione binoculare anomala in presenza di una eterotropia. È più frequente nell'esotropia a piccolo angolo (microtropia),

meno comune nelle deviazioni a grande angolo perché la separazione delle due immagini è troppo grande.

Le conseguenze dello strabismo sono quindi molteplici: la fovea dell'occhio strabico viene soppressa per evitare confusione; la diplopia si verifica fintanto che punti retinici corrispondenti ricevono immagini differenti; per impedire la diplopia, il paziente deve quindi sviluppare o la soppressione periferica o la ARC; se avviene la soppressione unilaterale costante, questa porterà di conseguenza all'ambliopia.

III.5 - Ambliopia

L'ambliopia è la diminuzione unilaterale, o raramente bilaterale, dell'acuità visiva. Nello strabismo è causata da un'anomala interazione binoculare, nella quale vi è la continua soppressione monoculare dell'occhio deviato.

L'acuità visiva nell'ambliopia è di solito maggiore nella lettura di singole lettere rispetto alla lettura di lettere in serie. Questo fenomeno di "affollamento" accade in certa misura anche in individui normali, però è più marcato nell'ambliopia.

Il periodo sensitivo durante il quale l'acuità di un occhio ambliopico può essere migliorato è di solito fino ai 7-8 anni nell'ambliopia dovuta allo strabismo.

Per trattare questa condizione si può procedere a coprire l'occhio normale, così da incoraggiare l'uso dell'occhio debole. Questo rappresenta il trattamento più efficace. L'utilizzo a tempo pieno o part-time dipende dall'età del paziente e dalla gravità dell'ambliopia. Più il paziente è giovane, più sarà veloce il miglioramento, ma sarà anche maggiore il rischio di poter indurre ambliopia nell'occhio sano, quindi è necessario il monitoraggio dell'acuità visiva di entrambi gli occhi regolarmente.

Maggiore sarà l'acuità visiva all'inizio della procedura e minore sarà la durata della medesima, pur essendoci grande variabilità tra i pazienti. Se non vi è un miglioramento effettivo dopo 6 mesi, è improbabile che ulteriori trattamenti possano essere produttivi.

Un'alternativa, che potrebbe funzionare meglio per gradi moderati di ambliopia, è penalizzare l'occhio sano con l'atropina, che annebbia la normale visione in quest'occhio. Questo atteggiamento è indicato quando vi è scarsa compliance alla copertura dell'occhio, dato che quest'ultima procedura produce effetti più rapidi.

III.6 - Esotropia

L'esotropia (strabismo convergente manifesto) può essere concomitante oppure incomitante. Nella concomitante la variabilità dell'angolo di deviazione è entro i 5 Δ nelle differenti posizioni orizzontali dello sguardo. Nell'incomitante l'angolo varia nelle diverse posizioni dello sguardo come risultato di un'abnorme innervazione o restrizione.

- **Esotropia infantile**

Fino all'età di 4 mesi, infrequenti episodi di convergenza sono normali, ma da allora in poi il disallineamento oculare è patologico. L'esotropia infantile (congenita, essenziale) è un'esotropia idiopatica che si sviluppa nei primi 6 mesi di vita in un infante senza importanti errori refrattivi e senza limitazioni nei movimenti oculari. L'angolo di solito è abbastanza largo (30 Δ) e stabile, mentre la fissazione è alternata nella posizione primaria. Vi è una fissazione crociata, quindi il bambino userà l'occhio sx nello sguardo a dx e viceversa. Questo fenomeno può dare una falsa impressione di deficit bilaterale in abduzione, come una paralisi bilaterale del sesto nervo cranico. L'abduzione può essere sempre dimostrata, sia con la manovra della testa di bambola, sia ruotando il bambino. Una deviazione verticale dissociata (DVD) si sviluppa nell'80% entro i 3 anni di età.

La diagnosi differenziale include la paralisi bilaterale congenita del sesto nervo cranico, esotropia secondaria a malattia oculare organica, la sindrome di Duane e Möbius.

Un precoce allineamento oculare dà le chances migliori di ottenere un certo grado di funzione binoculare. Idealmente, gli occhi dovrebbero essere

chirurgicamente allineati entro i 12 mesi di età, al massimo entro 2 anni, ma solo dopo che sono stati corretti ambliopia e significativi errori di rifrazione.

- Esotropia accomodativa

La visione per vicino coinvolge sia l'accomodazione che la convergenza. L'accomodazione è il processo col quale l'occhio mette a fuoco un oggetto vicino, attraverso la modificazione della curvatura del cristallino. Simultaneamente l'occhio converge, per fissare l'oggetto sulle due fovee. Entrambe sono quantitativamente correlate alla vicinanza dell'oggetto ed hanno un costante rapporto tra di loro (rapporto tra convergenza accomodativa ed accomodazione, AC/C). Le anomalie di questo rapporto sono una importante causa di certi tipi di esotropia.

- Esotropia accomodativa refrattiva

In questo tipo di esotropia, il rapporto AC/C è normale e l'esotropia è la fisiologica risposta all'eccessiva ipermetropia, compresa di solito tra +2.00 e +7.00 D. Il grado di accomodazione richiesto per mettere a fuoco chiaramente anche oggetti distanti è accompagnato da un proporzionale grado di convergenza, che è oltre l'ampiezza di divergenza di fusione del paziente. Non può pertanto essere controllato e ciò risulta in uno strabismo convergente manifesto. Il grado di deviazione varia poco ($< 10 \Delta$) tra lontano e vicino. Questa deviazione si presenta di solito tra i 18 mesi e i 3 anni di età.

L'esotropia accomodativa totale è caratterizzata da ipermetropia con esotropia quando l'errore refrattivo non è corretto. La deviazione è eliminata e la visione singola binoculare è presente a tutte le distanze a seguito di una correzione ottica dell'ipermetropia.

L'esotropia accomodativa parziale è ridotta, ma non eliminata dalla correzione dell'ipermetropia. L'ambliopia è frequente.

- Esotropia accomodativa non refrattiva

In questo tipo di esotropia il rapporto AC/C è alto, tanto che l'aumento di un'unità dell'accomodazione è accompagnata da un grande aumento sproporzionato della convergenza. Questo accade indipendentemente dall'ipermetropia, che comunque frequentemente coesiste.

Ci sono due sottotipi: l'eccesso di convergenza ed ipoaccomodativo. Nel primo il rapporto AC/C è alto per l'aumento della convergenza (accomodazione normale), mentre nel secondo il rapporto è alto per la riduzione dell'accomodazione (necessita di uno sforzo maggiore, che produce una over-convergenza).

Il trattamento per l'esotropia accomodativa è inizialmente atto a correggere l'errore refrattivo. In secondo luogo la chirurgia punta a restituire o migliorare la visione binoculare singola, oppure a migliorare lo strabismo per il suo impatto sociale. Si deve considerare solo quando gli occhiali non hanno corretto completamente la deviazione e dopo che è stato fatto ogni tentativo possibile per trattare l'ambliopia.

- Microtropia

La microtropia è uno strabismo a piccolo angolo ($<10 \Delta$). La cooperazione binoculare qui è più consistente rispetto alla maggior parte delle deviazioni manifeste e potrebbe essere considerata più la descrizione di uno status binoculare che di una diagnosi specifica. Può essere primaria o secondaria, quest'ultima rappresenta una sequela della chirurgia di altri trattamenti per lo strabismo per una deviazione più grande e occasionalmente per altre patologie. I sintomi sono rari, a meno che non sia associata una eteroforia scompensata. Vi è una importante associazione con ipermetropia, astigmatismo ed ambliopia. È presente una corrispondenza retinica e una visione binoculare singola entrambe anomale: c'è una fissazione monoculare eccentrica nella fovea dell'occhio deviato con uno scotoma centrale, mentre la stereopsi è presente ma ridotta.

La terapia comprende la correzione dell'errore refrattivo e la copertura dell'occhio sano se presente ambliopia.

III.7 - Exotropia

L'exotropia rappresenta la forma di strabismo divergente manifesto. Come per l'esotropia, anche per l'exotropia ne esistono di diverse forme.

- Early-onset exotropia

Viene anche detta exotropia costante. Si presenta spesso alla nascita. È caratterizzata da normale rifrazione, angolo ampio e costante e potrebbe esserci anche una deviazione verticale dissociata. Frequentemente sono associate anomalie neurologiche, in contrasto con quanto accade nell'esotropia infantile.

Il trattamento è per lo più chirurgico e la diagnosi differenziale si pone con exotropia secondaria, che potrebbe nascondere una seria patologia oculare.

- Exotropia intermittente

La presentazione è spesso attorno ai 2 anni con una exoforia che precipita in exotropia in condizioni di inattenzione visuale, luce brillante, fatica o cattiva salute. Certe volte gli occhi sono dritti con una normale visione binoculare, mentre altre volte vi è lo strabismo manifesto con la soppressione. Il controllo dello strabismo varia con la distanza di fissazione e altri fattori, come la concentrazione.

Può sopraggiungere da lontano e da vicino. Nel primo caso l'angolo di deviazione è maggiore per lontano che per vicino ed aumenta oltre i 6 metri. Nel secondo caso, la deviazione è maggiore nella fissazione per vicino. Quest'ultima tende ad apparire in bambini più grandi ed adulti e può essere associata con la miopia acquisita o la presbiopia.

Vi è inoltre l'exotropia non specifica, nella quale il controllo dello strabismo e dell'angolo di deviazione è lo stesso sia per lontano che per vicino.

La terapia si avvale di correzioni con lenti, occlusione part-time dell'occhio non deviato e chirurgia se il controllo è scarso o se la situazione si sta progressivamente deteriorando.

- Exotropia secondaria

L'exotropia secondaria (sensoriale) è il risultato di un danno alla visione monoculare o binoculare conseguente a lesioni acquisite, come la cataratta o altre opacità della media. Il trattamento consiste nella correzione del deficit visivo, se possibile, seguita dalla chirurgia se necessario. Una minoranza di pazienti sviluppa una diplopia intrattabile dovuta alla perdita di fusione, anche

quando è ristabilita una buona acuità visiva in entrambi gli occhi e gli stessi sono riallineati.

- Exotropia consecutiva

Questa forma di exotropia si instaura spontaneamente in un occhio ambliopico, o più frequentemente dopo una correzione chirurgica di una esodeviazione. Tanti casi sono presenti in età adulta, con la preoccupazione per la cosmesi e la funzione sociale, che possono comunque essere aiutati dalla chirurgia. Un'attenta valutazione del rischio post-operatorio della diplopia è richiesta, anche se problemi seri sono rari. Circa il 75% dei pazienti 10 anni dopo l'intervento chirurgico mantengono ancora bene l'allineamento, anche se si potesse verificare sempre una nuova divergenza. [45]

III.8 - Chirurgia dello strabismo

Gli scopi principali della chirurgia dei muscoli extraoculari sono quelli di correggere il disallineamento per migliorare l'aspetto, e se possibile, di ristabilire la visione binoculare singola (BSV). Può essere anche utilizzata per ridurre le posture anomale della testa e per espandere o centralizzare un campo della BSV. È importante definire chiaramente gli obiettivi, che si accordano tra chirurgo e paziente prima dell'intervento. Comunque, il primo step nella gestione dello strabismo implica la correzione di errori refrattivi significativi e/o il trattamento dell'ambliopia. Quando il massimo potenziale visivo è stato raggiunto in ciascun occhio, qualsiasi deviazione residua può essere trattata chirurgicamente. Le procedure principali sono l'indebolimento, per diminuire la forza d'azione effettiva di un muscolo (recessione) e il potenziamento, per aumentarne la forza d'azione (resezione).

Una volta che si è deciso di intraprendere la via chirurgica, nella fase pre-operatoria bisogna individuare i muscoli sui quali agire, il loro numero e il tipo di intervento, il tutto in base al tipo e all'entità della deviazione. Le versioni, o l'abilità degli occhi di muoversi insieme, vengono valutate per stabilire paresi, restrizione o evidenza clinica di movimento eccessivo nella direzione

d'azione di un dato muscolo. Misurazioni dell'angolo di deviazione mediante prisma vengono eseguite in diverse posizioni dello sguardo, che possono includere le 9 posizioni cardinali, l'inclinazione a dx e a sx e lo sguardo per vicino. Queste misure aiutano a determinare i muscoli coinvolti, il tipo e la quantità di chirurgia necessaria. Altri test possono includere: stereoacuità, test di Worth, test per la BSV, test di Lancaster e test al sinottoforo. Test per le duzioni forzate sono di solito svolte durante l'intervento per valutare la limitazione meccanica. Alcuni anestetici, come la succinilcolina, possono influenzare i test per le duzioni forzate. La succinilcolina è un miorelassante a breve durata d'azione usato in anestesia generale, che causa una sostenuta contrazione fino a 20 minuti e dovrebbe essere evitata quando si pianifica l'esecuzione delle duzioni forzate.

La quantità pianificata di resezione o recessione deriva da analisi retrospettive di curve dose-risposta. Ci sono molteplici tabelle chirurgiche che elencano i mm di resezione o recessione da eseguire sulla base della deviazione rilevata con il prisma. I dati si basano sulla deviazione nella posizione primaria dello sguardo e rappresentano delle linee guida generali. La variabilità nei risultati chirurgici non dipende solo dalla tecnica del chirurgo, ma anche dall'anatomia e dalla gravità della malattia.

Un adattamento con prisma è spesso usato prima dell'intervento in pazienti con esotropia per determinare il dosaggio chirurgico. Si pensa che questo possa aiutare ad identificare quei pazienti nei quali la deviazione aumenti dopo la correzione chirurgica e possa quindi permettere un periodo di fusione pre-operatoria, cosicché il paziente possa mantenere una fusione post-operatoria migliore.

Per l'allineamento oculare bisogna quindi decidere se eseguire resezioni, recessioni o entrambe. Le recessioni hanno un effetto maggiore per mm rispetto alle resezioni. In aggiunta, il discomfort post-operatorio è minore per le recessioni. Lo svantaggio della recessione è che se si effettua una recessione larga, questa può creare una limitazione nel campo d'azione del muscolo in questione. Lo svantaggio della resezione riguarda il maggior discomfort e che vi è un limite nella quantità di resezione che può essere fatta. Per la resezione del retto mediale è meglio non eccedere i 7 mm, mentre il retto laterale meglio non superare i 10 mm, per aiutare a mantenere

la porzione di tessuto resecato confinato al tendine e anche per prevenire la retrazione del globo oculare.

L'operazione combinata di recessione-resezione viene adoperata per lo più nello strabismo concomitante nel quale la deviazione rimane inalterata nelle diverse direzioni dello sguardo e rimane la stessa per vicino e per lontano. Non vi è comunque una risposta definitiva su quale procedura sia migliore nella maggior parte delle situazioni, dipende dalla deviazione evidenziata e certamente dall'esperienza del chirurgo.

Le tecniche chirurgiche variano ampiamente e anche le tecniche più comuni possono differire per sottili variazioni. Prima di operare però, bisogna decidere il tipo di anestesia da effettuare. Si può partire dalla generale, per arrivare ad iniezioni retrobulbari o subtenoniane. In un paziente adulto collaborante si può anche usare l'anestesia topica. Una volta in sala operatoria, la cute periorbitale viene pulita con iodopovidone o esaclorofene, dopodichè la superficie oculare viene sciacquata sempre con iodopovidone. Vengono poi coperti viso e testa con un telino per garantire la sterilità del campo operatorio.

- Isolamento del muscolo: uno speculum palpebrale viene usato per ritrarre le palpebre, oltre che per tenere le ciglia fuori dal campo operatorio. Se si usa l'anestesia locale, verrà applicata una goccia di anestetico topico o si procederà all'iniezione retrobulbare o subtenoniana. Con il paziente sotto anestesia, il bulbo oculare richiede fissazione per prevenire una eventuale rotazione e per mantenere il campo visivo. Questo può essere fatto con una sutura di trazione o con il forcipe. In base al tipo di intervento e alla preferenza del chirurgo, la prima incisione della congiuntiva viene eseguita o nel fornice o nel limbus. L'incisione nel limbus potrebbe garantire una migliore esposizione e si pensa possa causare meno cicatrici in quanto la capsula di Tenone non viene così traumatizzata. Altresì si pensa che l'incisione nel limbus incida di più nella riserva di sangue del segmento anteriore e possa essere più scomoda nel post-operatorio per il posizionamento della sutura. Incisione nel fornice ha il vantaggio di un miglior risultato estetico, con meno rischio per la circolazione del segmento anteriore. Una piccola incisione viene eseguita quindi attraverso la congiuntiva e la capsula di Tenone, attraverso la

quale può essere applicato un anestetico locale nello spazio peribulbare. Viene creato un piano chirurgico per rivelare la sclera, con congiuntiva e capsula entrambe retratte. Un uncino di Stevens o simile viene quindi passato tra la capsula e la sclera, con il piano dell'uncino parallelo all'inserzione del muscolo. Viene applicata una trazione sull'uncino verso il limbus per isolare le fibre dell'inserzione muscolare. Un uncino più grande, tipo Jameson, Helveston o Greene, viene passato dietro a quello di Stevens per assicurare l'isolamento di tutte le fibre muscolari. L'inserzione del muscolo è quindi esposta rimuovendo ogni residuo della capsula se l'incisione è nel limbus, mentre in quella nel fornice l'inserzione è raggiunta liberando e retraendo la congiuntiva e disponendola sopra la punta dell'uncino. Viene inciso il setto intermuscolare sulla punta dell'uncino e speciale attenzione è richiesta per assicurarsi che tutte le fibre muscolari siano state ottenute. Il muscolo è attentamente ripulito dai residui fasciali.

- Intervento di recessione: può essere eseguito su qualsiasi muscolo eccetto l'obliquo superiore. Per questo intervento, l'inserzione anteriore del muscolo viene pulita ed adeguatamente esposta. Viene usata una sutura 6-0 su un ago spatolato per fissare l'inserzione muscolare.



Figura 7 - Esposizione del muscolo durante un intervento di recessione

Comunemente vengono usate suture assorbibili come Vycril o Polysorb. L'ago spatolato ha una curvatura che rende più sicura e più semplice la creazione di un passaggio sclerale. In base al chirurgo e alla tecnica

preferita, le fibre dell'inserzione muscolare vengono suture. Una tecnica è un passaggio attraverso il muscolo a spessore parziale con l'uscita sul margine muscolare. Un punto di bloccaggio a tutto spessore è quindi piazzato ai poli superiore ed inferiore del muscolo. Alcuni preferiscono mettere dei punti doppi.

Il muscolo viene disinserito dal bulbo con una trazione sul gancio muscolare e sulle suture per mantenerle distanti dall'inserzione. Le forbici di Westcott o altre sono usate per disinserire il muscolo dalla sclera. Il pezzo tagliato dell'inserzione rimasto sulla sclera viene afferrato con il forcipe di Castroviejo o Moody sia al margine superiore che inferiore per mantenere l'orientamento del bulbo e sarà usato per misurare la quantità di recessione da eseguire. Pinze impostate a una determinata distanza marcano la distanza posteriore dai poli dell'inserzione originale per posizionare il muscolo.

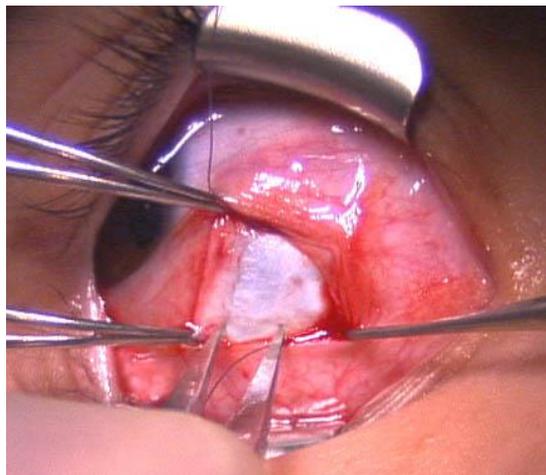


Figura 8 - Misurazione della quantità di recessione da eseguire

La sclera posteriore viene marcata per far sì che il margine superiore ed inferiore dell'inserzione corrispondano. Gli aghi attaccati al muscolo precedentemente disinserito vengono passati a spessore parziale attraverso la sclera, visualizzando l'ago attraverso le lamelle superficiali della sclera stessa.

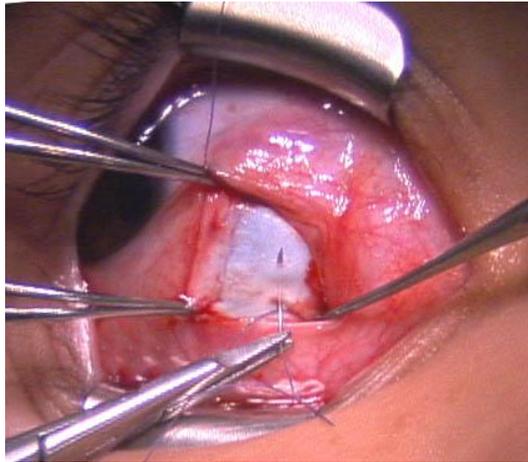


Figura 9 - Inserzione del muscolo nella nuova posizione

La direzione del passaggio è indirizzata con un angolo leggermente anteriore rispetto al parallelo dell'inserzione. Bisogna prendere le giuste precauzioni per non perforare o penetrare nel bulbo. Viene ripetuto un secondo passaggio della sutura nel secondo sito marcato dietro l'inserzione. I punti di uscita sclerali degli aghi sono di solito ravvicinati e una tecnica comune adoperata è la "crossed sword", per garantire un nodo più sicuro. Per una recessione diretta, le suture vengono tirate per portare il muscolo su nella nuova posizione sulla sclera. Le suture vengono quindi strette e regolate.

Secondo il piano chirurgico, si può anche compiere una sutura "hang-back", simile alla recessione diretta, eccetto il piazzamento del nodo non direttamente sulla sclera. In questo caso il muscolo viene portato sopra la sclera e le suture sono mantenute sopra la sclera. Attraverso delle pinze viene misurato di quanto indietreggiare lungo la sutura. Una guida blocca quindi le suture a una lunghezza predeterminata. Le suture sono quindi annodate sopra la guida. La guida viene quindi tolta permettendo al muscolo di indietreggiare della lunghezza prestabilita.

Esistono diverse tecniche anche per le suture regolabili. Una tecnica comune si rifà alla tecnica hang-back, ma utilizza un avanzo di sutura per creare un nodo scorrevole lungo le suture sclerali eseguite in precedenza. Il nodo può scivolare lungo le suture ed è mantenuto ad una predeterminata lunghezza dalla sclera. Lo stesso nodo può essere regolato successivamente per modificare l'allineamento oculare, intraoperatoriamente se il paziente è sotto anestesia locale, nell'impostazione ambulatoriale lo stesso giorno oppure fino

a 1-2 settimane post-operazione se si desidera un ulteriore adattamento sensitivo-motorio. In questa tecnica, la sovrastante congiuntiva viene riavvicinata, dando al paziente un tempo addizionale per sviluppare un adattamento sensitivo-motorio. Se non viene eseguito nessun aggiustamento, tutte le suture possono rimanere in loco ed assorbirsi col tempo.

- Intervento di resezione: è idoneo solo per i muscoli retti. Per la resezione, una volta che l'inserzione è pulita ed isolata, vengono usate delle pinze per misurare posteriormente all'inserzione la quantità di muscolo da resecare o rimuovere. Viene quindi usata una sutura 6-0 assorbibile per fissare il muscolo nella posizione marcata con un punto centrale di bloccaggio, si creano dei passaggi a spessore parziale nel muscolo e vengono piazzati dei punti a tutto spessore ai margini superiore ed inferiore. Un morsetto stretto è disposto anteriormente alle presedenti suture. Il muscolo viene disinserito dal bulbo e il pezzo dell'inserzione viene afferrato con delle pinze bloccanti per stabilizzare il bulbo. La porzione di muscolo che deve essere resecata viene quindi asportata.

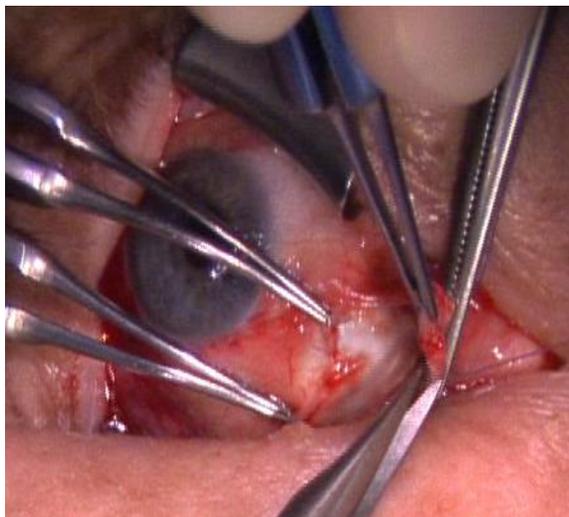


Figura 10 - Resezione di una porzione di muscolo

Il margine del muscolo resecato viene cauterizzato. Dopo che il morsetto viene rimosso, le suture vengono fissate sulla sclera nella posizione originale attraverso i passaggi sclerali a spessore parziale descritti sopra. Alcuni chirurghi sono sostenitori nell'effettuare più passaggi sclerali per la maggiore

tensione che si viene così a creare nel muscolo resecato. Questo può essere realizzato invertendo il passaggio attraverso l'inserzione per creare una sutura ad U, passando successivamente la sutura a tutto spessore attraverso il ventre muscolare prima di annodarla stretta nel punto di inserzione originale. Un'altra tecnica è utilizzare 2 suture 6-0 attraverso il muscolo e passare tutte 4 le suture attraverso l'inserzione originale ad intervalli regolari.

Per completare l'intervento, i margini congiuntivali incisi vengono avvicinati e chiusi. Il tipo di sutura varia. Alcuni chirurghi chiudono mediante cauterio o colla, mentre altri non chiudono l'incisione nel fornice. Può inoltre decidere se eseguire iniezioni subtenoniane di anestetici locali, steroidi, antibiotici e/o materiali viscoelastici.

La cura post-operatoria dei pazienti implica di solito un controllo entro 1-2 settimane dall'intervento, con successive visite variabili tra 1 e 3 mesi. Regimi con antibiotici e steroidi variano tra i professionisti. Il chirurgo è altresì responsabile nell'informare il paziente sui segni e sintomi di possibili complicazioni che richiedono un controllo da parte del medico. Se è stato effettuato un intervento con sutura regolabile, il paziente viene visto a partire dallo stesso giorno dell'intervento fino a 5-7 giorni dopo, in base alla tecnica utilizzata. La maggior parte degli aggiustamenti sono effettuati in clinica in anestesia topica. Follow-up successivi si effettuano da 1 a 3 mesi per dare tempo alla situazione clinica di stabilizzarsi.

- Complicazioni: anche se non è una vera complicanza chirurgica, il disallineamento degli occhi post-intervento è la causa più comune del malcontento dei pazienti. In quasi tutti i casi, questo reperto si può correggere con il tempo, con l'aiuto di lenti o di un intervento aggiuntivo. Complicazioni vere accadono raramente. Alcuni chirurghi suggeriscono di interrompere l'assunzione di fluidificanti del sangue ed anticoagulanti, sotto la supervisione del proprio medico di base, per diminuire il rischio di sanguinamenti durante l'intervento. Vi è controversia se questo sia necessario, eccetto il caso di iniezioni retrobulbari dove gli anticoagulanti sono un chiaro rischio per una seria emorragia. Un anestetico locale contenente epinefrina può aiutare a mantenere l'emostasi, ma non per iniezioni peribulbari e subtenoniane. Mentre la perdita di sangue

nell'intervento è minima, il sangue sottocongiuntivale appare cosmeticamente insoddisfacente e può creare più cicatrici. Altri rischi intraoperatori sono la perforazione sclerale durante le suture o durante escissione del muscolo dal bulbo. In molti casi la perforazione non crea problemi diversi da una cicatrice corioretinica, ma in alcuni casi può innescare endoftalmiti, emorragie del vitreo e distacchi retinici. In base alla profondità e alla disposizione della perforazione, alcuni sono trattati con il laser. La sclera è più sottile giusto dietro l'inserzione muscolare, rendendo piccoli interventi di recessione più interessati dalla perforazione. Vi è anche un rischio di un muscolo che scivola via se la sutura prende solo la capsula muscolare superficiale e non il tessuto muscolare o se vi è un inadeguato profondo passaggio nella sclera. Un muscolo disinserito non è veramente perso, in quanto è scivolato indietro nella capsula muscolare. Clinicamente, pazienti con questa condizione presentano una limitazione della motilità nel campo d'azione di quel muscolo. In questo caso è richiesta una ulteriore esplorazione chirurgica per identificare il muscolo e riposizionarlo, impegnativa e richiedente tempo.

La percentuale di infezioni è bassa e limitata dall'uso standard del campo operatorio sterile. Quando si verificano, si vedono più frequentemente 2-3 giorni dopo l'intervento. I pazienti possono presentare rossore, dolore, suppurazione e/o tumefazione palpebrale. Molto meno comune, ma più seria, la diffusione dell'infezione nei tessuti orbitali più profondi, con la possibilità di una successiva cellulite orbitale che richiede una terapia antibiotica aggressiva.

Quando viene chiusa, la congiuntiva può formare una cisti epiteliale da inclusione o un granuloma che richiedono trattamento steroideo o resezione chirurgica. In aree dove vi sono irregolarità della congiuntiva, si può formare un dellen corneale, trattato con lubrificazione e un monitoraggio attento. Alcuni pazienti possono sperimentare minimi cambiamenti refrattivi.

Infine, pazienti che hanno subito un precedente intervento o che hanno avuto 3 muscoli retti omolaterali operati, sono a rischio per un'ischemia del segmento anteriore. La riserva di sangue del segmento anteriore è garantita dalle arterie ciliari dei 4 muscoli retti e dai vasi della congiuntiva.

Nell'escindere un muscolo retto dal bulbo, vengono compromessi i vasi ciliari, colpendo quindi la circolazione del segmento anteriore. Questo processo seppur raro, può esitare in definitiva in irite, edema corneale, necrosi del segmento anteriore, perdita della visione e tisi. Alcuni sostengono l'utilità di un angiogramma dell'iride per assicurare una adeguata circolazione nel segmento anteriore in pazienti con multipli interventi precedenti di strabismo, che richiedono un ulteriore intervento sull'occhio. [46]

Capitolo IV- OCT

OCT è l'acronimo di «Optical Coherence Tomography».

La tomografia ottica computerizzata (OCT) è un esame diagnostico non invasivo che permette di ottenere scansioni della cornea, retina e nervo ottico per la diagnosi e follow-up di numerose patologie.

IV.1 – Funzionamento

L'OCT si basa sull'interferometria; utilizza una sorgente di luce infrarossa che entra nell'occhio, si riflette nella retina ed al riemergere dall'occhio produce un'interferenza che viene tradotta dall'OCT in una mappa degli spessori. La luce utilizzata dall'apparecchiatura ha una bassa intensità, è invisibile, non procura fastidi, né pericoli per la salute di chi viene esaminato.

La sorgente luminosa dell'OCT viene suddivisa da un partitore ottico in due fasci di luce coerente. Uno di questi fasci viene indirizzato in un braccio di riferimento di lunghezza nota. L'altro fascio viene convogliato nel braccio di esplorazione, cioè sui tessuti oculari da esaminare. La luce riflessa dal braccio di riferimento, e dal braccio di esplorazione, viene quindi ricombinata ed inviata ad un sensore.

I fasci luminosi provenienti dal braccio di riferimento e dal braccio di esplorazione, ricombinandosi, generano un nuovo fascio luminoso, con caratteristiche diverse a seconda del grado di "coerenza" della luce proveniente dai due bracci; da questo deriva la "C" nell'acronimo che identifica l'OCT.

Se i due fasci luminosi sono "coerenti", ossia se le loro onde hanno i picchi massimi e minimi in punti corrispondenti, danno origine ad un'interferenza costruttiva, che aumenta l'ampiezza del fascio risultante (elevato segnale).

Se i due fasci luminosi sono in opposizione di fase, ossia se le loro onde hanno i picchi massimi e minimi in punti opposti, danno origine ad

un'interferenza distruttiva, che annulla l'ampiezza del fascio risultante (elevato nullo).

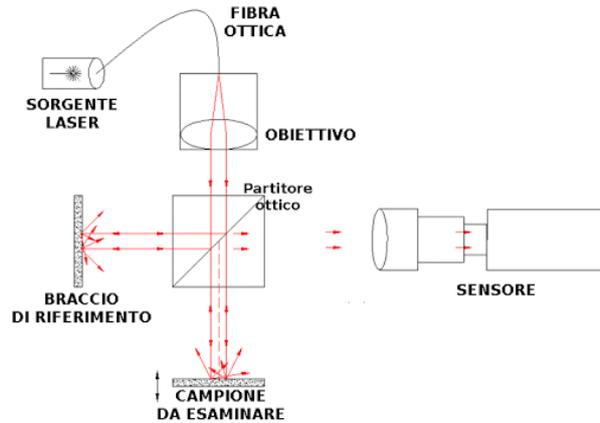


Figura 11 - Tomografia a coerenza ottica - organizzazione dei fasci di luce coerente

Il segnale di interferenza, che si genera dalla ricombinazione tra il raggio di riferimento e i raggi riflessi dalle diverse interfacce, presenta un'ampiezza pari alla riflessività del tessuto. Tale valore, tradotto in una scala di colori o di grigi, consente una rappresentazione della sezione anatomica retinica. Le immagini ottenute permettono uno studio completo, in particolare della regione maculare e della papilla ottica.

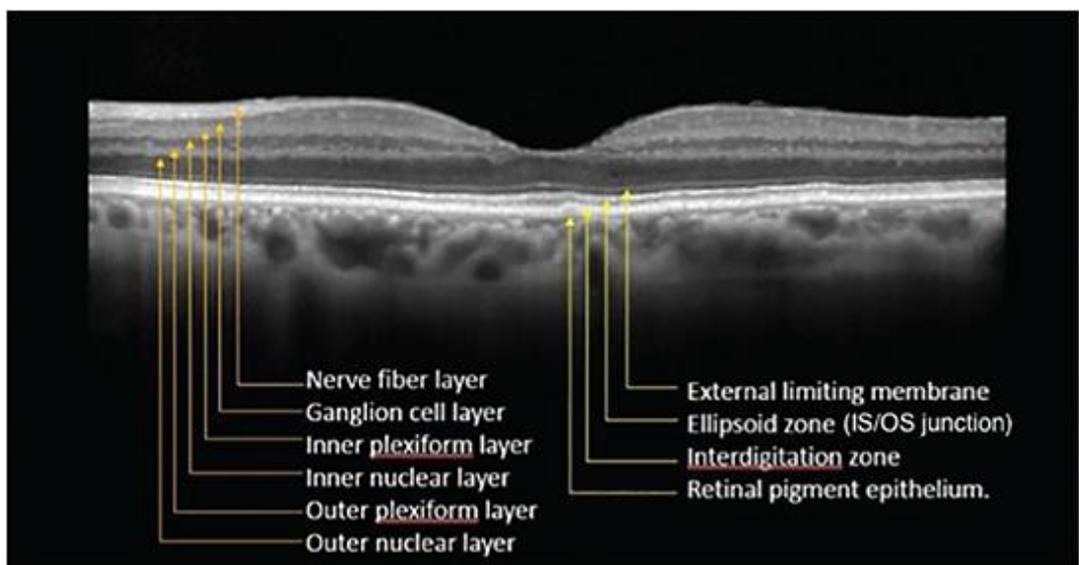


Figura 12 - OCT della retina

IV.2 – Time domain vs. Spectral domain

All'inizio del suo utilizzo l'OCT era usato secondo il metodo Time domain. I sistemi Time domain acquisiscono approssimativamente 400 A-SCANS al secondo usando sei fette a distanza di 30 gradi l'una dall'altra. Riguardo la distanza tra le fette, bisogna prestare molta attenzione per evitare di non individuare una patologia che potrebbe trovarsi tra una sezione e l'altra.

La tecnologia Spectral domain scansiona approssimativamente 20.000-40.000 punti al secondo. Questo aumentato tasso e numero di scansioni diminuisce la possibilità di artefatti di movimento, migliora la risoluzione e diminuisce il rischio di non diagnosticare lesioni.

Anche se la maggior parte dei Time domain OCT hanno un'accuratezza di 10-15 μm , le nuove macchine Spectral domain possono raggiungere i 3 μm di risoluzione.

IV.3 – OCT Swept Source

L'OCT con la tecnologia Swept Source offre un miglioramento significativo rispetto agli OCT convenzionali. Questa tecnologia permette lo studio sia del segmento anteriore che del polo posteriore, con una telecamera ad alta risoluzione per l'imaging del fundus a colori, cui si possono abbinare immagini FAG (angiografia con fluoresceina) e FAF (autofluorescenza del fundus).

Grazie alla lunghezza d'onda maggiore del laser (1.050 nm), è possibile penetrare meglio in profondità nel tessuto dell'occhio. Inoltre, con questa lunghezza d'onda si riescono a superare meglio cataratte, emorragie, vasi sanguigni e sclera.

La possibilità di avere una velocità di scansione doppia rispetto agli OCT Spectral domain (100.000 A-SCANS/secondo), permette di ottenere più scansioni per ciascuna immagine B-SCANS e ricavare più informazioni per un supporto alla diagnosi più efficiente e di maggiore qualità.

La penetrazione elevata della sorgente Swept Source permette di visualizzare facilmente e con chiarezza i dettagli degli strati oculari, come coroide e sclera. Un ulteriore beneficio risiede nel visualizzare contemporaneamente in una singola scansione sia il vitreo che la coroide, con qualità e dettagli uniformi. Questa caratteristica permette di risparmiare tempo in fase di acquisizione senza commutare tra modalità vitreo e coroide.

Questi OCT permettono di enfatizzare i dettagli delle strutture retiniche esterne così come patologie profonde. Questa tecnologia permette di segmentare automaticamente sette strati, interfaccia coroide-sclera inclusa. Grazie ai B-SCANS da 12 mm si possono acquisire sia la regione maculare che il disco ottico.



Figura 13 - OCT Swept Source

La linea di scansione a 1.050 nm è invisibile e non distrae i pazienti, indubbio vantaggio soprattutto per bambini ed anziani. Questa caratteristica riduce gli artefatti di movimento ed incrementa la ripetibilità dell'esame.

La tecnologia Swept Source offre inoltre la possibilità di acquisire scansioni combinate di macula e papilla in un singolo esame, coprendo sia la regione maculare che il disco ottico in un unico scatto e di analizzare sia gli spessori maculari che lo strato di fibre nervose. La combinazione di queste scansioni

risulta particolarmente efficiente in termini temporali per l'operatore e confortevole per il paziente.

L'OCT Swept Source rappresenta quindi uno strumento diagnostico versatile sia per il segmento anteriore che per il polo posteriore. La lente per il segmento anteriore assicura immagini nitide, anche nella regione corneale periferica, e profonde della camera anteriore.

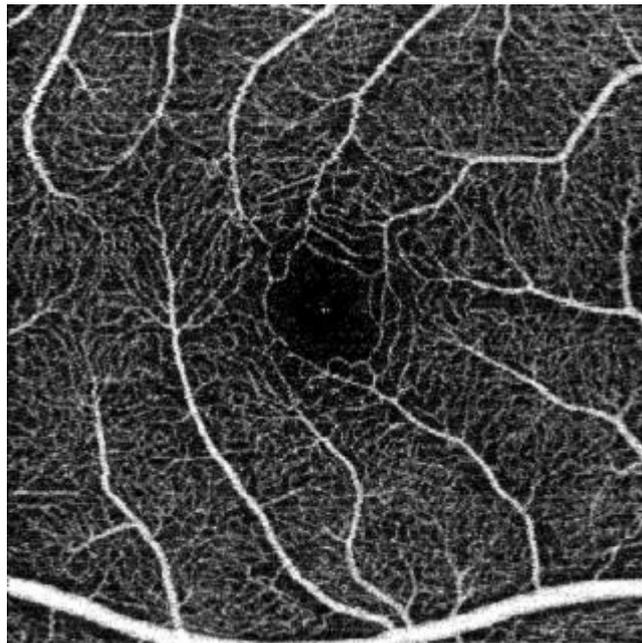


Figura 14 - Angiografia OCT

IV.4 – Vantaggi dell'OCT

L'occhio si presta particolarmente ad essere esaminato con l'OCT, perché la sua trasparenza consente di ottenere immagini di ottima qualità.

I principali vantaggi dell'OCT in oculistica sono:

- Immagini ad altissima risoluzione
- Immagini di sezioni con visualizzazione della struttura interna
- Visualizzazione diretta ed istantanea della morfologia dei tessuti
- Nessuna necessità di traumatismi per ottenere i tessuti da analizzare
- Nessuna necessità di preparazione delle strutture da analizzare

- Possibilità di ottenere misurazioni oggettive, precise e ripetibili
- Nessuna radiazione ionizzante, né pericoli per la salute

L'esecuzione è semplice e veloce; il paziente è seduto di fronte allo strumento e viene invitato dall'operatore a fissare una mira luminosa: la scansione parte al momento in cui viene messa a fuoco la struttura oculare da analizzare.

Capitolo V – Variazioni oculari in seguito alla chirurgia

V.1 - Cambiamenti refrattivi

L'approccio chirurgico potrebbe determinare cambiamenti transitori della rifrazione statisticamente significativi, ma non clinicamente significativi nella maggior parte dei casi. La consapevolezza di ciò aiuta nel counseling preoperatorio, oltre a garantire una rassicurazione per il paziente nel postoperatorio, il quale così saprà già in partenza che una eventuale variazione nella visione sarebbe molto probabilmente solo temporanea.

In seguito ad interventi sui muscoli orizzontali possono insorgere cambiamenti refrattivi in senso miopico. In alcuni casi questi si sono dimostrati non statisticamente significativi [47-49], mentre in altri [50-51] sono stati evidenziati in maniera statisticamente significativa in una valutazione dopo 6 mesi dall'intervento.

Alterazioni si possono avere anche in senso astigmatico, con tendenza all'astigmatismo secondo regola negli interventi di recessione e all'astigmatismo contro regola nelle resezioni. [52-54]

Nell'immediato postoperatorio si può inoltre avere un appiattimento locale della cornea in seguito alla recessione di un muscolo, fenomeno che nella maggior parte dei casi tende a scomparire entro un mese dall'operazione. [55]

In alcuni casi l'alterazione della tensione corneale causata dall'intervento su un singolo muscolo determina non solo un cambiamento in quel quadrante, ma cambiamenti anche negli altri quadranti, garantendo così una stabilità globale del potere corneale. [56]

Gli interventi sui muscoli verticali, come l'allentamento dell'obliquo inferiore o il rafforzamento dell'obliquo superiore, possono determinare alterazioni come un'inciclotorsione dell'asse di astigmatismo di 10°. [49,57]

La transitorietà o la permanenza di tali variazioni viene valutata con tempistiche differenti nel postoperatorio. Mentre le alterazioni dopo intervento sui muscoli verticali rimanevano tali anche dopo 6 mesi [57], i cambiamenti dopo intervento sui muscoli orizzontali si evidenziavano ancora dopo una settimana, ma si risolvevano entro un mese. [58]

L'incremento dell'astigmatismo secondo regola dopo intervento di recessione persisteva dopo 6-8 settimane [48] e anche dopo 6 mesi. [50]

I cambiamenti non rimangono sempre presenti, in alcuni casi l'astigmatismo secondo regola non è più statisticamente significativo dopo 3 mesi [59] o dopo un anno. [60]

Le tecniche chirurgiche convenzionali come le procedure di recessione e di recessione-resezione, non mostrano differenze significative riguardanti il grado di alterazione refrattiva nel postoperatorio.

Inoltre, nemmeno gli interventi di recessione più importanti rappresentano un fattore significativo nel cambiamento refrattivo. Interventi di recessione minori di 5.0 mm confrontati con recessioni maggiori di 6.0 mm non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi. [61]

Dati confermati anche in diversi altri studi. [51,58,59]

Oltre alla rifrazione, possono subire variazioni temporanee la lunghezza assiale oculare e la pressione intraoculare negli interventi unilaterali.

Entrambe aumentano dopo una settimana dall'operazione in maniera significativa e diminuiscono entro un mese, mentre a 3 mesi dall'intervento non vi sono differenze significative riguardanti questi parametri tra occhio malato e occhio sano. [62]

V.2 - Alterazioni vascolari

- Segmento anteriore: un rischio raro ma non trascurabile dopo chirurgia dello strabismo è rappresentato dal cambiamento nella circolazione del segmento anteriore dell'occhio, con il potenziale quadro successivo di ischemia. Gli interventi classici di recessione e resezione generano quindi un traumatismo sulla circolazione ciliare che può anche essere

importante.

Un approccio alternativo risulta la plicatura, procedura chirurgica tecnicamente facile da eseguire per rinforzare i muscoli retti, rapida, con un effetto equivalente (per mm) alla resezione nel trattamento dell'esotropia e dell'exotropia. La plicatura diminuisce il trauma chirurgico e non sacrifica quindi la circolazione ciliare. [63,64]

A tal proposito, mediante l'utilizzo dell'OCT-A (Optic Coherence Tomography-Angiography), si può misurare quantitativamente la densità dei vasi dell'iride nel pre e nel postoperatorio per valutare se un paziente sia o meno a rischio di incorrere nell'ischemia del segmento anteriore. [65]

- Vasi retinici e ciliari: prendendo in considerazione vari parametri, si possono rilevare diverse alterazioni della vascolarizzazione nel postoperatorio, partendo dalla valutazione del calibro dei vasi.

Un giorno dopo l'intervento, l'equivalente dell'arteria centrale della retina (CRAE) e il rapporto arterovenoso (AVR), calcolato con la formula CRAE diviso CRAV (l'equivalente della vena centrale della retina), risultano entrambi aumentati significativamente, mentre non vi è alcuna differenza significativa nel CRAV. [66,67]

Sia il CRAE che l'AVR ritornano al valore di base in 7a giornata. [67]

A 6 mesi dalla chirurgia dello strabismo nessuno di questi tre valori risulta cambiato in maniera statisticamente significativa, non essendoci quindi alterazioni residue nel calibro retinico. [68]

Diversi parametri misurano variazioni nell'emodinamica grazie all'uso del color Doppler imaging (CDI), come il picco di velocità sistolica (V_{max}), la velocità di fine diastole (V_{min}) e la velocità media del flusso sanguigno (V_{mean}) nell'arteria oftalmica (OA), centrale della retina (CRA) e ciliare posteriore (PCA), oltre all'indice di resistenza (RI) e all'indice di pulsatilità (PI).

Nel primo giorno postoperatorio V_{max} , V_{min} e V_{mean} risultano aumentati in maniera statisticamente significativa, per poi perdere significatività al 7o giorno. [68-70]

RI e PI presentano una diminuzione significativa nel giorno 1, per poi

tornare alla normalità passati 7 giorni dall'intervento. [68,70]

L'OCT permette di misurare i cambiamenti nello spessore maculare post-intervento. Al primo giorno postoperatorio vi è un ispessimento subclinico della fovea centrale e del quadrante temporale esterno extrafoveale. [71] Questi riscontri potrebbero attribuirsi alla nuova distribuzione delle forze meccaniche causata dalla nuova posizione dei muscoli extraoculari e trasmessa attraverso la sclera, oppure all'infiammazione postoperatoria e alle alterazioni nella barriera emato-retinica.

L'OCT-A valuta inoltre le alterazioni emodinamiche conseguenti alla chirurgia. Nel post-intervento si evidenzia un aumento statisticamente significativo della densità vascolare del plesso capillare superficiale e profondo, mentre dall'altro lato si ha una diminuzione statisticamente significativa della zona avascolare foveale superficiale e profonda. [72] Questi cambiamenti potrebbero conseguire ad una reazione infiammatoria post-chirurgica. L'aumento del flusso sanguigno potrebbe riflettere il risultato di un meccanismo compensatorio che protegge il segmento anteriore dall'ipoperfusione successiva alla lesione dell'arteria ciliare anteriore.

- Coroide: l'OCT permette anche di misurare lo spessore della coroide. Nel primo giorno postoperatorio sembrano esserci differenze nelle alterazioni della coroide in base ai muscoli operati, valutando lo spessore coroideale nell'area subfoveale (S), in 2 aree nasali ad intervalli rispettivamente di 500 μ m e 1000 μ m dalla fovea (N₁,N₂) e in 2 aree temporali ad intervalli rispettivamente di 500 μ m e 1000 μ m dalla fovea (T₁,T₂). Nei pazienti operati solo su un muscolo orizzontale (gruppo 1), vi è una diminuzione significativa in tutti e 5 i settori; nei pazienti operati solo sul muscolo obliquo inferiore (gruppo 2), la diminuzione riguarda le aree N₁, N₂ e S; nei pazienti operati su 2 muscoli orizzontali (gruppo 3), la diminuzione si ha in N₁, N₂ e T₂; nei pazienti operati su un muscolo orizzontale e sull'obliquo inferiore (gruppo 4), la diminuzione si dimostra solo in N₁. Dopo 2 settimane, tutti i gruppi presentano una diminuzione significativa in tutte le aree e dopo 3 mesi dall'intervento, non vi è alcuna alterazione in nessun gruppo. [73]

Il meccanismo che induce la diminuzione dello spessore della coroide in tali aree potrebbe non essere di tipo infiammatorio, dato che nelle malattie infiammatorie è presente uno spessore aumentato della coroide. Avendo la coroide una struttura vascolare compatta, il restringimento dei vasi dopo la chirurgia potrebbe portare ad una diminuzione dello spessore della coroide. Forse i mediatori che determinano l'assottigliamento dello spessore diminuiscono col tempo, causando così il ritorno al normale spessore corioideale. Gli interventi su più gruppi in questo studio causano una diminuzione dello spessore minore rispetto agli interventi su un singolo muscolo. Questi ultimi interventi potrebbero causare una lesione vascolare, che a sua volta potrebbe determinare una vasocostrizione compensatoria e successiva ischemia a livello della coroide, suggerendo che il ritorno a un normale spessore dipenderebbe da un lento adattamento della coroide nel tempo.

Capitolo VI- Studio sperimentale

VI.1 - Introduzione

La chirurgia dello strabismo eseguita sui muscoli retti si può associare alla lesione delle arterie ciliari anteriori, le quali forniscono quasi il 70% dell'apporto vascolare al segmento anteriore e il loro danno può provocare ischemia del segmento anteriore dell'occhio. Le arterie ciliari anteriori prendono origine dall'arteria oftalmica e ogni muscolo retto contiene due arterie ciliari anteriori, tranne il retto laterale che generalmente contiene solo un'arteria. [74]

L'ischemia del segmento anteriore conseguente alla chirurgia dello strabismo è stata documentata in 1 paziente su 13000. La sua incidenza relativamente bassa è dovuta alla presenza di circoli collaterali compensatori tra le arterie ciliari anteriori e le arterie ciliari posteriori lunghe. [75]

Attualmente, vi è un interesse crescente nelle alterazioni che si verificano nel flusso sanguigno oculare e nei cambiamenti microvascolari retinici in seguito alla chirurgia dello strabismo.

Studi precedenti hanno valutato i cambiamenti del flusso sanguigno orbitale dopo chirurgia dello strabismo mediante fotografia del fundus, ultrasonografia color Doppler, angiografia con fluoresceina e angiografia con verde indocianina; comunque, dati i risultati contrastanti, non vi è ancora un consenso generale sull'associazione tra chirurgia dello strabismo e variazioni dell'emodinamica oculare. [68,70,76,77]

La tomografia a coerenza ottica-angiografia swept source (SS-OCTA) è un nuovo metodo non invasivo di imaging retinico e della testa del nervo ottico basato su analisi ad alta risoluzione, che permette di visualizzare il network microvascolare del polo posteriore senza l'uso di un colorante. Uno studio precedente ha esaminato i cambiamenti emodinamici in seguito a chirurgia sui muscoli retti orizzontali usando l'OCTA, trovando un incremento nella densità dei vasi foveali, con una diminuzione concomitante nella zona avascolare foveolare (FAZ). [72]

Lo scopo di questo studio è quello di confrontare la microstruttura e la vascolarizzazione degli occhi nei pazienti prima e dopo la chirurgia dello strabismo mediante OCTA.

VI.2 - Metodi

VI.2.1 - Pazienti e metodi

Studio pilota, longitudinale, prospettico, che arruola pazienti sottoposti a chirurgia dello strabismo da Gennaio 2019 a Gennaio 2020 presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Clinica Oculistica Universitaria di Genova e l'Ospedale San Giuseppe, Clinica Oculistica Universitaria di Milano. Lo studio è stato condotto in accordo con i principi della Dichiarazione di Helsinki. Il consenso informato è stato ottenuto da ciascun paziente prima di qualsiasi procedura ed esame inerente lo studio.

Lo studio ha coinvolto soggetti volontari sottoposti a chirurgia orizzontale dello strabismo.

Tutti i soggetti con segmento anteriore non esplorabile con gli esami oftalmologici, come per esempio pazienti con opacità corneale densa, glaucoma, anamnesi di patologia oculare che potenzialmente poteva coinvolgere i tessuti retinici e coroideali come ambliopia, uveite, maculopatie e altre malattie oculari congenite sono stati esclusi dallo studio.

Criteri di esclusione extraoculare includono una storia di patologia sistemica come ipertensione, uso di farmaci sistemici e diabete mellito.

Tutti i pazienti si sono sottoposti a chirurgia orizzontale dello strabismo eseguita da chirurghi dello strabismo (A.V., M.S., P.N.) con la tecnica basata sull'incisione del fornice di Parks.

VI.2.2 - Misurazioni SS-OCTA

L'SS-OCTA (DRI OCT Triton; Topcon Corporation) è stato utilizzato per ottenere misurazioni quantitative nel periodo preoperatorio (T0), 1 giorno dopo l'intervento (POD1) e 30 giorni dopo l'intervento (POD30). Le scansioni con la tomografia a coerenza ottica sono state eseguite su sezioni di 4,5 x 4,5 mm² centrate sulla fovea, generate da 320 cluster di quattro scansioni ripetute B-scan, fatte da un singolo esaminatore esperto (M.M., F.B.) dopo dilatazione pupillare.

La vascolarizzazione retinica è stata valutata entro tre segmentazioni orizzontali costituite da plesso retinico superficiale (SCP), plesso retinico profondo (DCP) e lo strato coriocapillare (CCL). Basato sulle impostazioni di default, lo strato SCP viene delimitato dall'apice della membrana limitante interna fino a 8 µm al di sotto della parte inferiore dello strato plessiforme interno (IPL) (dalla membrana limitante interna allo strato delle cellule gangliari).

Lo strato DCP viene definito da 13 a 88 µm sotto l'IPL (da IPL a strato plessiforme esterno (OPL)). Il CCL viene considerato da 60 µm sotto la membrana di Bruch, 40 µm di spessore.

La densità del flusso vascolare (VFD) è stata valutata dal software incorporato di proprietà della Topcon, Image Net 6, mediante la valutazione della percentuale di pixel bianchi e neri su ciascuna tavola nelle immagini en-face OCTA.

Il VFD medio retinico per ciascuno strato è stato valutato come il valore medio di 5 settori centrati sulla fovea, come definito dalla griglia dell'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ET-DRS).

Gli esami OCT sono stati ripetuti quando qualcuno risultava essere decentrato, oppure, se necessario, la griglia ET-DRS è stata spostata in modo da essere centrata sulla fovea.

Inoltre, quelle immagini che presentavano errori di segmentazione e/o artefatti sono state escluse dall'analisi.

La zona avascolare foveale (FAZ) viene definita come la foveola e la retina parafoveale contigua senza capillari; il limite della FAZ è stato misurato

manualmente in ciascun soggetto da un esaminatore (T.V.) mediante il software fornito dalla Topcon.

VI.2.3 - Analisi dei dati

Tutti i dati sono stati espressi come medie e come errore standard della media (SD). I parametri di due trattamenti sono stati confrontati usando lo Student t-test per le variabili continue e il test del chi-quadro o il test esatto di Fisher per le variabili categoriche. Le correlazioni sono state valutate mediante i coefficienti di correlazione di Spearman. Valori di P inferiori a 0.05 sono stati considerati significativi. Il software Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) è stato usato per analizzare i dati.

VI.3 - Risultati

VI.3.1 - Caratteristiche demografiche

Lo studio è stato condotto su 38 occhi di 23 pazienti. Trentacinque occhi (92.1%) si sono sottoposti a procedure di recessione muscolare mentre tre (7.9%) a chirurgia di recessione e resezione di due muscoli retti orizzontali. Dei 38 occhi nello studio, 19 (50%) erano destri. La popolazione dello studio è stata caratterizzata da un'età media di 36.8 ± 22.8 anni, il 65.2% dei quali erano maschi. L'equivalente sferico medio era -0.54 ± 3.6 diottrie (D) (range: da -7.00 a + 4.00 D). La migliore acuità visiva corretta era 0.2 ± 0.23 logMAR.

VI.3.2 - Risultati delle misurazioni SS-OCTA

I risultati delle misurazioni SS-OCTA sono riassunti nella **Tabella 1**.

	T0 N=38	POD1	POD30
SCP (mean,SD)	45.60 (12.65)	46.75 (3.38)	44.74 (12.07)
DCP (mean,SD)	50.81 (5.76)	52.90 (4.77) ^μ	51.97 (4.40) ^π
CCL (mean,SD)	52.95 (5.40)	53.16 (0.94)	53.40 (7.63)

Tabella 1. Variazioni della densità dei vasi sanguigni nei differenti plessi 1 giorno e 30 giorni dopo chirurgia dello strabismo

N= numero di occhi; SD= deviazione standard; SCP= plesso capillare superficiale;

DCP= plesso capillare retinico profondo; CCL= strato coriocabillare

μ p<0.05 di differenza tra la densità vascolare nel preoperatorio (T0) e 1 giorno postoperatorio (POD1)

π p<0.05 di differenza tra la densità vascolare nel preoperatorio (T0) e 30 giorni postoperatorio (POD30)

La densità vascolare del DCP misurata all'OCT è 50.81 ± 5.76 al T0, 52.90 ± 4.77 al POD1 e 51.97 ± 4.40 al POD30. Le differenze sono statisticamente significative ($p < 0.05$, T0 vs. POD1 e T0 vs. POD30) (**Figura 1**). Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra POD30 vs. POD1 ($p = 0.385$).

Al contrario, nessuna differenza significativa è stata trovata nel SCP ($p = 0.14$ e $p = 0.42$, T0 vs. POD1 e T0 vs. POD30, rispettivamente) e nel CCL ($p = 0.19$ e $p = 0.24$, T0 vs. POD1 e T0 vs. POD30, rispettivamente).

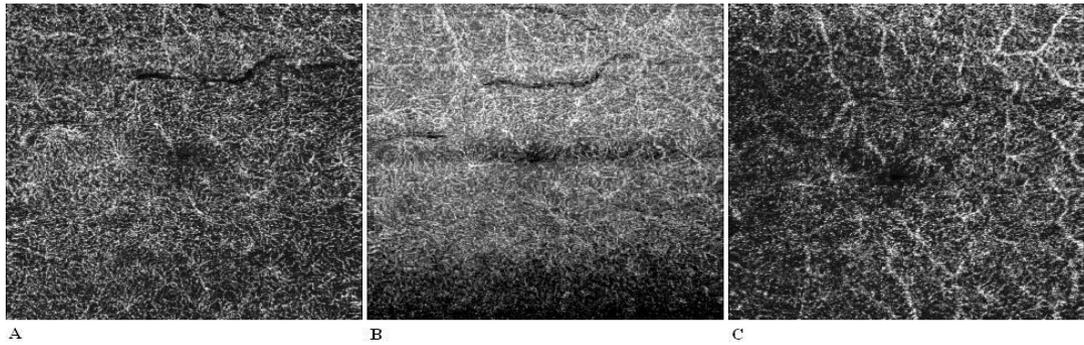


Figura 1. Immagini di tomografia a coerenza ottica-angiografia swept source (SS-OCTA) a livello del plesso capillare profondo (DCP). Le immagini mostrano la densità vascolare nel preoperatorio (T0) [A], dopo 1 giorno (POD1) [B] e dopo 30 giorni dall'intervento (POD30) [C].

VI.4 - Discussione

Precedenti studi hanno indagato i cambiamenti emodinamici correlati alla chirurgia dello strabismo, usando in particolare l'angiografia dell'iride e l'ultrasonografia Doppler. [68,70,72,74-77]

Gli studi mediante l'angiografia dell'iride hanno segnalato una riduzione della vascolarizzazione dell'iride dopo chirurgia dello strabismo probabilmente dovuta ad una interruzione nella circolazione del segmento anteriore. [64,77]

Al contrario, gli studi con la tecnica imaging dell'ultrasonografia Doppler hanno riportato risultati più contrastanti riguardo i cambiamenti emodinamici. [68,70,75]

Comunque, entrambe queste tecniche di imaging presentano alcune limitazioni, inclusi l'approccio invasivo e il rischio legato all'iniezione del colorante per la prima e la natura operatore-dipendente della seconda. [68,78]

L'introduzione recente dell'OCTA ha portato alcuni possibili miglioramenti in confronto all'angiografia dell'iride e alla ultrasonografia Doppler per lo studio delle alterazioni microvascolari. Difatti, consiste in un metodo diagnostico non invasivo, senza l'uso di colorante e fornisce informazioni dettagliate riguardo la microvascolarizzazione retinica. A questo proposito, attraverso le immagini OCTA la circolazione maculare può essere valutata

tridimensionalmente nei suoi differenti strati, inclusi il plesso capillare retinico superficiale, il plesso capillare profondo e la coriocalillare; inoltre, i risultati dell'OCTA sono completamente oggettivi e altamente riproducibili. [79,80]

Alcuni studi hanno esaminato i cambiamenti emodinamici del polo posteriore con l'OCTA in seguito a chirurgia oculare, per esempio dopo vitrectomia con o senza peeling della membrana e dopo chirurgia del glaucoma. [81,82]

Inoltre, l'OCTA si è dimostrato uno strumento utile per lo studio di differenti disordini oculari, come l'ambliopia, la retinopatia diabetica e le malattie maculari. [83,84]

Al meglio delle nostre conoscenze, solo uno studio precedente ha indagato le modificazioni emodinamiche in seguito a chirurgia dello strabismo adottando il dispositivo OCTA; in questo studio, Inal e al. hanno analizzato la densità vascolare retinica con l'OCTA in 32 occhi di 16 pazienti sottoposti a chirurgia dello strabismo - intervento di recessione e resezione su due muscoli retti orizzontali con incisione congiuntivale limbare - prima e 3 mesi dopo l'operazione. Loro hanno trovato un aumento dei plessi capillari superficiale e profondo dopo l'intervento e in parallelo una diminuzione delle zone avascolari foveali superficiale e profonda. [72]

Invece, nel nostro studio abbiamo riferito un aumento significativo solamente nel plesso capillare profondo fino a un mese dopo l'intervento, mentre il plesso capillare superficiale e la coriocalillare non hanno mostrato differenze significative.

Così, entrambi gli studi mostrano un aumento complessivo nella densità vascolare retinica, probabilmente dovuto alla presenza di un meccanismo compensatorio che protegge il segmento anteriore dall'ischemia in seguito alla lesione dell'arteria ciliare anteriore. [72,75]

Noi non crediamo che il processo infiammatorio correlato alla chirurgia possa essere la ragione principale di questi risultati come indicato da Inal e al. [72]

Infatti, nel presente studio non è emersa alcuna differenza significativa nella densità vascolare del DCP tra POD1 e POD30.

I nostri risultati, che riportano un aumento significativo nella densità vascolare solamente nel DCP, potrebbero essere spiegati dall'adozione di un accesso attraverso il fornice e dagli approcci chirurgici standardizzati con un'appropriata cauterizzazione e un corretto trattamento dei tessuti, che si è

dimostrato essere meno invasivo dell'incisione limbare eseguito da Inal e al., portando quindi ad un aumento più contenuto della densità vascolare retinica. [85]

Comunque, sono necessari studi randomizzati con un maggior numero di pazienti per confermare i nostri risultati e le nostre supposizioni.

Riconosciamo che questo studio presenti alcune limitazioni come una piccola coorte e la mancanza di un follow-up a lungo termine che potrebbe permettere di comprendere se questi risultati siano temporanei o permanenti.

In conclusione, cambiamenti emodinamici si possono verificare nel DCP in seguito a chirurgia dello strabismo. L'SS-OCTA sembra essere uno strumento utile per valutare i cambiamenti vascolari che avvengono dopo chirurgia dello strabismo.

Ringraziamenti

Molte sono le persone che hanno contribuito in maniera diretta o meno allo sviluppo di questa tesi.

Desidero innanzitutto ringraziare il prof. Vagge per avermi permesso di partecipare al suo progetto di studio presso la Clinica Oculistica dell'Ospedale Policlinico San Martino, per la sua disponibilità e per i suoi preziosi consigli. Non nego il rammarico per non aver potuto frequentare il reparto in questi ultimi mesi, sicuro del fatto che sarebbe stato un periodo costruttivo ed importante per la mia formazione.

Desidero ringraziare la mia famiglia. Come una grande squadra siamo sempre stati uniti e compatti nei momenti di difficoltà e il loro supporto è stato fondamentale ed insostituibile nel corso di questi anni universitari. In un team ognuno ha il proprio ruolo, e il ruolo di ciascuno è stato semplicemente indispensabile. Desidero ringraziare i miei genitori per avermi spronato a dare sempre il meglio di me per raggiungere i miei obiettivi, per avermi insegnato la serietà, la dedizione e la passione con cui affrontare l'esercizio della professione medica, per il sostegno morale, materiale e per l'amore incondizionato che mi hanno sempre garantito. Un affettuoso ringraziamento a mia sorella per la pazienza avuta in questi anni di lontananza, per aver compreso ed accettato che l'impegno e le energie richieste da questo percorso riducevano al minimo il tempo da spendere insieme, ma non per questo è mai venuto meno il nostro legame.

Fra i compagni con cui ho affrontato questi anni di università ringrazio infinitamente Simon Serafini, Lorenzo Biffignandi e Andrea Ragazzini. Anche se non ci siamo conosciuti fin da subito, grazie alla loro amicizia il periodo universitario si è rivelato uno dei migliori che abbia mai vissuto e le esperienze condivise con loro hanno contribuito in maniera significativa alla mia maturazione accademica. Il tempo trascorso insieme ha reso questo viaggio, che all'inizio sembrava interminabile, molto più semplice.

Ringrazio gli amici di una vita Giovanni Di Santo Lorenzo Rigon e Riccardo Civiero, ai quali si aggiungono Alessio Portaluri e Carlo Pierri, per l'amicizia fraterna di questi anni, per il supporto, per la spensieratezza che da sempre contraddistingue questo gruppo affiatato e per la consapevolezza che su di loro potevo sempre contare ogni volta che rimettevo piede a casa.

Ringrazio fra gli amici: Elisabetta Ottonello, Emanuela Ottonello, Eleonora Bella, Lorenzo Bonissone, Marco Bongiovanni, Veronica Vecchiato, Sebastiano Stratoti, Fabio Sacco, Sara Secchi, Giulia Rutigliani.

Bibliografia

1. Anastasi G, Capitani S, Carnazza ML, Cinti S. Trattato di Anatomia Umana - Volume Terzo. 4th ed. edi-ermes; 2010.
2. Hasegawa T, McLeod DS, Bhutto IA, Prow T, Merges CA, Grebe R, et al. The embryonic human choriocapillaris develops by hemo-vasculogenesis. *Dev Dyn.* agosto 2007;236(8):2089–100.
3. Baba T, Grebe R, Hasegawa T, Bhutto I, Merges C, McLeod DS, et al. Maturation of the fetal human choriocapillaris. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* luglio 2009;50(7):3503–11.
4. Luttly GA, Hasegawa T, Baba T, Grebe R, Bhutto I, McLeod DS. Development of the human choriocapillaris. *Eye (Lond).* marzo 2010;24(3):408–15.
5. Baba T, McLeod DS, Edwards MM, Merges C, Sen T, Sinha D, et al. VEGF 165 b in the developing vasculatures of the fetal human eye. *Dev Dyn.* marzo 2012;241(3):595–607.
6. Yang H, Luo H, Gardiner SK, Hardin C, Sharpe GP, Caprioli J, et al. Factors Influencing Optical Coherence Tomography Peripapillary Choroidal Thickness: A Multicenter Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 01 2019;60(2):795–806.
7. Rhodes LA, Huisinigh C, Johnstone J, Fazio MA, Smith B, Wang L, et al. Peripapillary choroidal thickness variation with age and race in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 24 febbraio 2015;56(3):1872–9.
8. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology.* dicembre 2012;119(12):2572–8.
9. Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Effects of sex and age on the normal retinal and choroidal structures on optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* febbraio 2015;40(2):213–25.
10. Wang W, He M, Zhong X. Sex-Dependent Choroidal Thickness Differences in Healthy Adults: A Study Based on Original and Synthesized Data. *Curr Eye Res.* 2018;43(6):796–803.
11. Centofanti M, Bonini S, Manni G, Guinetti-Neuschüler C, Bucci MG, Harris A. Do sex and hormonal status influence choroidal circulation? *Br J Ophthalmol.* luglio 2000;84(7):786–7.
12. Kavroulaki D, Gugleta K, Kochkorov A, Katamay R, Flammer J, Orgul S. Influence of gender and menopausal status on peripheral and choroidal circulation. *Acta Ophthalmol.* dicembre 2010;88(8):850–3.
13. Zheng F, Zhang Q, Shi Y, Russell JF, Motulsky EH, Banta JT, et al. Age-dependent Changes in the Macular Choriocapillaris of Normal Eyes Imaged With Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.* 2019;200:110–22.
14. Ruiz-Medrano J, Ruiz-Moreno JM, Goud A, Vupparaboina KK, Jana S, Chhablani J. AGE-RELATED CHANGES IN CHOROIDAL VASCULAR DENSITY OF HEALTHY SUBJECTS BASED ON IMAGE BINARIZATION OF SWEPT-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina (Philadelphia, Pa).* marzo 2018;38(3):508–15.
15. Luttly GA, McLeod DS, Bhutto IA, Edwards MM, Seddon JM. Choriocapillaris dropout in early age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* marzo 2020;192:107939.
16. McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, Merges C, Baba T, Luttly GA. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* ottobre 2009;50(10):4982–91.
17. Friedman E, Krupsky S, Lane AM, Oak SS, Friedman ES, Egan K, et al. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* aprile 1995;102(4):640–6.
18. Chirco KR, Sohn EH, Stone EM, Tucker BA, Mullins RF. Structural and molecular changes

- in the aging choroid: implications for age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. gennaio 2017;31(1):10–25.
19. Yeung SC, You Y, Howe KL, Yan P. Choroidal thickness in patients with cardiovascular disease: A review. *Surv Ophthalmol*. 8 gennaio 2020.
 20. Vadalà M, Castellucci M, Guarrasi G, Terrasi M, La Blasca T, Mulè G. Retinal and choroidal vasculature changes associated with chronic kidney disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. agosto 2019;257(8):1687–98.
 21. McMahon TT, Maino JH. Hypertensive choroidopathy. *J Am Optom Assoc*. settembre 1982;53(9):713–7.
 22. Pohl ML. Siegrist's streaks in hypertensive choroidopathy. *J Am Optom Assoc*. maggio 1988;59(5):372–6.
 23. Bourke K, Patel MR, Prisant LM, Marcus DM. Hypertensive choroidopathy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. agosto 2004;6(8):471–2.
 24. Akahori T, Iwase T, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Changes in Choroidal Blood Flow and Morphology in Response to Increase in Intraocular Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 01 2017;58(12):5076–85.
 25. Kiyota N, Shiga Y, Ichinohasama K, Yasuda M, Aizawa N, Omodaka K, et al. The Impact of Intraocular Pressure Elevation on Optic Nerve Head and Choroidal Blood Flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 02 2018;59(8):3488–96.
 26. Luty GA. Diabetic choroidopathy. *Vision Res*. 2017;139:161–7.
 27. Kim M, Ha MJ, Choi SY, Park Y-H. Choroidal vascularity index in type-2 diabetes analyzed by swept-source optical coherence tomography. *Sci Rep*. 08 2018;8(1):70.
 28. Kim M, Choi SY, Park Y-H. Quantitative analysis of retinal and choroidal microvascular changes in patients with diabetes. *Sci Rep*. 14 2018;8(1):12146.
 29. Fryczkowski AW, Hodes BL, Walker J. Diabetic choroidal and iris vasculature scanning electron microscopy findings. *Int Ophthalmol*. luglio 1989;13(4):269–79.
 30. Dimitrova G, Kato S, Tamaki Y, Yamashita H, Nagahara M, Sakurai M, et al. Choroidal circulation in diabetic patients. *Eye (Lond)*. ottobre 2001;15(Pt 5):602–7.
 31. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol*. agosto 2004;88(8):1060–3.
 32. Totan Y, Akyüz TK, Güler E, Güragaç FB. Evaluation of ocular pulse amplitude and choroidal thickness in diabetic macular edema. *Eye (Lond)*. marzo 2016;30(3):369–74.
 33. Wang H, Tao Y. Choroidal structural changes correlate with severity of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *BMC Ophthalmol*. 16 agosto 2019;19(1):186.
 34. Tamaki Y, Araie M, Nagahara M, Tomita K, Matsubara M. The acute effects of cigarette smoking on human optic nerve head and posterior fundus circulation in light smokers. *Eye (Lond)*. febbraio 2000;14 (Pt 1):67–72.
 35. Wimpissinger B, Resch H, Berisha F, Weigert G, Schmetterer L, Polak K. Response of choroidal blood flow to carbogen breathing in smokers and non-smokers. *Br J Ophthalmol*. giugno 2004;88(6):776–81.
 36. Resch H, Zawinka C, Weigert G, Schmetterer L, Garhöfer G. Inhaled carbon monoxide increases retinal and choroidal blood flow in healthy humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. novembre 2005;46(11):4275–80.
 37. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JRW, Bradley M, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. gennaio 2006;90(1):75–80.
 38. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, Charles S. Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normals. *Eye (Lond)*. luglio 2014;28(7):838–46.
 39. Wei X, Kumar S, Ding J, Khandelwal N, Agarwal M, Agrawal R. Choroidal Structural Changes in Smokers Measured Using Choroidal Vascularity Index. *Invest Ophthalmol Vis*

- Sci. 01 2019;60(5):1316–20.
40. Yang T-K, Huang X-G, Yao J-Y. Effects of Cigarette Smoking on Retinal and Choroidal Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol.* 2019;2019:8079127.
 41. Yuan N, Li J, Tang S, Li FF, Lee CO, Ng MPH, et al. Association of Secondhand Smoking Exposure With Choroidal Thinning in Children Aged 6 to 8 Years: The Hong Kong Children Eye Study. *JAMA Ophthalmol.* 17 ottobre 2019;1–9.
 42. Campa C, Costagliola C, Incorvaia C, Sheridan C, Semeraro F, De Nadai K, et al. Inflammatory mediators and angiogenic factors in choroidal neovascularization: pathogenetic interactions and therapeutic implications. *Mediators Inflamm.* 2010;2010.
 43. Campochiaro PA. Ocular neovascularization. *J Mol Med.* marzo 2013;91(3):311–21.
 44. Choroidal Neovascularization (CNV): Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 19 febbraio 2020 [citato 15 marzo 2020]; Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1190818-overview#a7>
 45. Kanski, Bowling Brad, *Oftalmologia clinica*, 8th edizione, Elsevier, 2016
 46. Strabismus Surgery, Horizontal - EyeWiki [Internet]. [citato 31 marzo 2020]. Available at: https://eyewiki.aao.org/Strabismus_Surgery,_Horizontal
 47. Kwitko S, Feldon S, McDonnell PJ. Corneal topographic changes following strabismus surgery in Grave's disease. *Cornea.* gennaio 1992;11(1):36–40.
 48. Bagheri A, Farahi A, Guyton DL. Astigmatism induced by simultaneous recession of both horizontal rectus muscles. *J AAPOS.* febbraio 2003;7(1):42–6.
 49. Denis D, Bardot J, Volot F, Saracco JB, Maumenee IH. Effects of strabismus surgery on refraction in children. *Ophthalmologica.* 1995;209(3):136–40.
 50. Hong SW, Kang NY. Astigmatic changes after horizontal rectus muscle surgery in intermittent exotropia. *Korean J Ophthalmol.* dicembre 2012;26(6):438–45.
 51. Al-Tamimi E, Al-Nosair G, Yassin S. Effect of Horizontal Strabismus Surgery on the Refractive Status. *Strabismus.* 2015;23(3):111–6.
 52. Marshall D. Changes in refraction following operation for strabismus. *Arch Ophthalmol* 1936;15:1020-1031.
 53. Rajavi Z, Mohammad Rabei H, Ramezani A, Heidari A, Daneshvar F. Refractive effect of the horizontal rectus muscle recession. *Int Ophthalmol.* aprile 2008;28(2):83–8.
 54. Noh JH, Park KH, Lee JY, Jung MS, Kim SY. Changes in refractive error and anterior segment parameters after isolated lateral rectus muscle recession. *J AAPOS.* giugno 2013;17(3):291–5.
 55. Nardi M, Rizzo S, Pellegrini G, Lepri A. Effects of strabismus surgery on corneal topography. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* agosto 1997;34(4):244–6.
 56. Hainsworth DP, Bierly JR, Schmeisser ET, Baker RS. Corneal topographic changes after extraocular muscle surgery. *J AAPOS.* aprile 1999;3(2):80–6.
 57. Kushner BJ. The effect of oblique muscle surgery on the axis of astigmatism. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* dicembre 1986;23(6):277–80.
 58. Seo KY, Hong S, Song WK, Chung SA, Lee JB. Transient increase of higher-order aberrations after lateral rectus recession in children. *Yonsei Med J.* maggio 2011;52(3):527–9.
 59. Chun B-Y, Kim H-K, Kwon J-Y. Comparison of magnitude of astigmatism induced by lateral rectus recession. *Optom Vis Sci.* gennaio 2010;87(1):61–5.
 60. Kutlutürk I, Eren Z, Koytak A, Sari ES, Alis A, Özertürk Y. Surgically induced astigmatism following medial rectus recession: short-term and long-term outcomes. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* giugno 2014;51(3):171–6.
 61. Snir M, Nissenkorn I, Buckman G, Cohen S, Ben-Sira I. Postoperative refractive changes in children with congenital esotropia: a preliminary study. *Ophthalmic Surg.* gennaio 1989;20(1):57–62.
 62. Lee D, Kim MM, Kim WJ. Effect of strabismus surgery on ocular axial length, anterior chamber depth, and intraocular pressure. *Medicine (Baltimore).* maggio 2019;98(22):e15812.

63. Chaudhuri Z, Demer JL. Surgical outcomes following rectus muscle plication: a potentially reversible, vessel-sparing alternative to resection. *JAMA Ophthalmol.* maggio 2014;132(5):579–85.
64. Oltra EZ, Pineles SL, Demer JL, Quan AV, Velez FG. The effect of rectus muscle recession, resection and plication on anterior segment circulation in humans. *Br J Ophthalmol.* aprile 2015;99(4):556–60.
65. Velez FG, Davila JP, Diaz A, Corradetti G, Sarraf D, Pineles SL. Association of Change in Iris Vessel Density in Optical Coherence Tomography Angiography With Anterior Segment Ischemia After Strabismus Surgery. *JAMA Ophthalmol.* 01 2018;136(9):1041–5.
66. Zhou J, Fu J, Li J, Wang X, Wang W, Zhao B, et al. Quantitative measurement of retinal vascular diameter changes in the early postoperative period after strabismus surgery. *J AAPOS.* agosto 2017;21(4):274–7.
67. Zhou J-Q, Fu J, Li J-P, Wang X-Z, Wang W-Y, Zhao B-W, et al. Retinal vascular diameter changes assessed with a computer-assisted software after strabismus surgery. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(4):620–4.
68. Lee N-H, Lee S-N. Investigation of hemodynamic changes in the ophthalmic artery using color Doppler imaging after strabismus surgery. *Korean J Ophthalmol.* settembre 2005;19(3):208–12.
69. Güven DM, Ziraman IM, Tomaç SM, Sancak DM, Karademir AM, Hasiripi H. Hemodynamic changes after strabismus surgery. *Strabismus.* marzo 2000;8(1):21–7.
70. Pelit A, Barutçu O, Oto S, Aydin P. Investigation of hemodynamic changes after strabismus surgery using color Doppler imaging. *J AAPOS.* agosto 2002;6(4):224–7.
71. Mintz HR, Waisbourd M, Kessner R, Stolovitch C, Dotan G, Neudorfer M. Macular Thickness Following Strabismus Surgery as Determined by Optical Coherence Tomography. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* febbraio 2016;53(1):11–5.
72. Inal A, Yilmaz I, Ocak OB, Aygit ED, Celik S, Pasaoglu I, et al. Optical Coherence Tomography Angiography: Are There Any Changes in Measurements After Strabismus Surgery? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 19 marzo 2019;56(2):95–100.
73. Inan K, Niyaz L. The effect of strabismus surgery on choroidal thickness. *Eur J Ophthalmol.* maggio 2018;28(3):268–71.
74. Bayramlar H, Totan Y, Cekiç O, Yazicioglu KM, Aydin E. Evaluation of hemodynamic changes in the ophthalmic artery with color Doppler ultrasonography after strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* aprile 2000;37(2):94–100.
75. Akyüz Unsal AI, Unsal A, Ozkan SB, Karaman CZ. The effect of strabismus surgery on retrobulbar hemodynamics. *J AAPOS.* giugno 2007;11(3):277–81.
76. Beran V, Vydrová J. [Fluorescein angiography of the iris after surgery of strabismus and retinal detachment]. *Cesk Oftalmol.* luglio 1983;39(4):255–9.
77. Chan TK, Rosenbaum AL, Rao R, Schwartz SD, Santiago P, Thayer D. Indocyanine green angiography of the anterior segment in patients undergoing strabismus surgery. *Br J Ophthalmol.* febbraio 2001;85(2):214–8.
78. Calzetti G, Fondi K, Bata AM, Luft N, Wozniak PA, Witkowska KJ, et al. Assessment of choroidal blood flow using laser speckle flowgraphy. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(12):1679–83.
79. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:1–55.
80. Rodríguez FJ, Staurengi G, Gale R, Vision Academy Steering Committee. The role of OCT-A in retinal disease management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* novembre 2018;256(11):2019–26.
81. Mastropasqua L, Borrelli E, Carpineto P, Toto L, Di Antonio L, Mattei PA, et al. Microvascular changes after vitrectomy with internal limiting membrane peeling: an optical coherence tomography angiography study. *Int Ophthalmol.* agosto 2018;38(4):1465–72.

82. Kim J-A, Kim T-W, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. Microvascular Changes in Peripapillary and Optic Nerve Head Tissues After Trabeculectomy in Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 04 2018;59(11):4614–21.
83. Lonngi M, Velez FG, Tsui I, Davila JP, Rahimi M, Chan C, et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomographic Angiography in Children With Amblyopia. *JAMA Ophthalmol.* 01 2017;135(10):1086–91.
84. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:66–100.
85. Asproudis I, Kozeis N, Katsanos A, Jain S, Tranos PG, Konstas A-GP. A Review of Minimally Invasive Strabismus Surgery (MISS): Is This the Way Forward? *Adv Ther.* 2017;34(4):826–33.