

Cambiamenti strutturali della cornea durante il porto di lenti Orto-K

Andreas Berke

Professore presso Collegio di Optometria (Hoehere Fachschule für Augenoptik Koeln), Cologne, Germania
Professore presso l'Università delle Scienze Applicate della Salute (Fachhochschule für Gesundheit), Innsbruck, Austria

ABSTRACT

Intraocular pressure acting on the cornea results in an elongation of corneal collagen fibrils due to their tensile-loaded capacity. A tensile stress is built up giving the cornea its mechanical resilience. OK lenses impose an external pressure upon the cornea countering IOP, which reduces the overall pressure upon the cornea. The collagen fibrils shorten thus flattening the anterior corneal surface.

KEYWORDS

Cornea, biomechanics, orthokeratology, collagene

RIASSUNTO

L'azione della pressione intraoculare sulla cornea produce un allungamento delle fibrille del collagene corneale, dovuto alla loro capacità di carico tensile. Una pressione tensile si è sviluppata dando alla cornea la sua elasticità meccanica. Le lenti OK arrecano una pressione esterna sulla cornea, neutralizzando l'IOP, che riduce la pressione totale sulla cornea. Le fibrille di collagene si accorciano, appiattendosi così la superficie anteriore della cornea.

PAROLE CHIAVE

Cornea, biomeccanica, ortocheratologia, collagene

La stabilità meccanica della cornea dopo il lasik, il cheratocono o la questione relativa al rapporto tra la pressione interna dell'occhio e lo spessore della cornea hanno suscitato un notevole interesse in merito alle caratteristiche biomeccaniche della cornea. Le lenti a contatto - anche nel caso in cui le caratteristiche del materiale siano ottimali - sono sempre un corpo estraneo presente nell'occhio che può modificare la struttura della cornea. In Ortocheratologia si persegue una modifica strutturale mirata a correggere i difetti visivi. Il presente lavoro fa luce su alcuni aspetti di biomeccanica della cornea che sono importanti per comprendere come opera l'Ortocheratologia.

ORTOCHERATOLOGIA E CORNEA

La cornea è un tessuto dalle caratteristiche viscoelastiche, che si riflettono in modo

molto evidente nelle differenti reazioni alle forze esercitate su di essa da una lente OK (Orto - K). Le caratteristiche elastiche della cornea rendono possibile la riduzione di una miopia in breve tempo. Nei cosiddetti fast responder si osserva una riduzione della miopia da 2 a 3 dpt già dopo una notte.

Le caratteristiche viscosive della cornea sono la causa di una regressione sostanzialmente piuttosto lenta della miopia, tanto che anche dopo molte ore trascorse senza indossare le lenti OK sussiste sempre un accettabile successo correttivo sull'occhio. Sono necessarie di regola da due a quattro settimane dopo l'interruzione dell'Ortocheratologia affinché la cornea recuperi la sua struttura originaria; anche questa è una conseguenza della viscosità e della memoria strutturale della cornea a esse collegate.

Cambiamenti strutturali della cornea durante il porto di lenti Orto-K

Sottoposto alla redazione
il 26 Marzo 2012
Accettato
per la pubblicazione
il 27 Aprile 2012

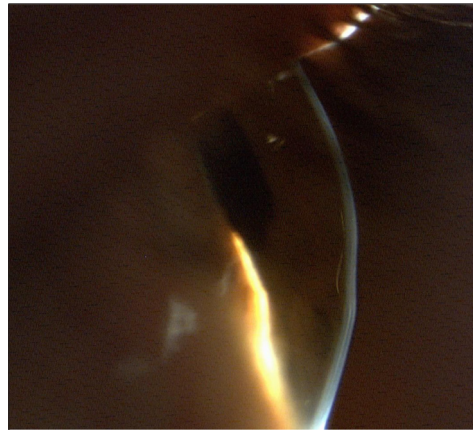
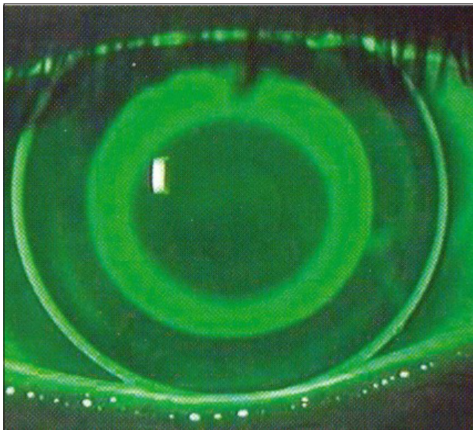


Figura 1. Immagine fluo di una lente OK sull'occhio (a sinistra). A destra: deformazione della cornea dopo la OK (Foto: Gustav Pöltner, Innsbruck)

Elasticità e viscosità

Un materiale è considerato elastico quando si modifica sotto l'influsso di una forza esterna, e la deformazione alla quale va incontro regredisce spontaneamente dopo che questa forza non agisce più, cosicché il materiale recupera la sua forma iniziale. Con il termine viscoelasticità si indica l'elasticità dei materiali in rapporto al tempo. Essa è caratterizzata da un comportamento in parte elastico e in parte viscoso dei materiali. Attraverso una forza esterna viene impartita energia al materiale; esso si modella sotto l'influsso di questa forza. Quando cessa la forza esterna, il materiale si rilassa tuttavia in modo incompleto e l'energia che ancora rimane nel materiale viene lentamente eliminata attraverso processi di deflusso.

Modifiche dei parametri strutturali della cornea

Osservazioni condotte in un periodo abbastanza lungo mostrano che già dopo poche settimane le modifiche della forma della cornea rimangono quasi costanti. Lo spessore della cornea, a prescindere da un iniziale inspessimento, è ridotto stabilmente intorno ai 10-20 μm (Figura 2). Analisi condotte personalmente durante un periodo di osservazione di due mesi con la Pentacam mostrano che il raggio di curvatura corneale rimane quasi stabile, a prescindere da minime fluttuazioni (Figura 4) (Formula 1). Gli effetti dell'Ortocheratologia si manifestano sulla superficie anteriore della cornea. In un periodo di due anni il raggio di curvatura della superficie ante-

riore della cornea aumenta da circa 0,4 a 0,5 mm. L'appiattimento del meridiano originariamente più piatto è leggermente maggiore rispetto a quello del meridiano più ripido (Figura 3). Questo si spiega per via della maggiore superficie di appoggio della lente OK sul meridiano più piatto. Un astigmatismo corneale già presente può dunque subire un aumento tramite l'Ortocheratologia.

Lo spessore corneale e il raggio di curvatura della superficie anteriore della cornea sono i due parametri che vengono modificati dall'Ortocheratologia. Sulla base di una semplice valutazione stabiliremo in quale misura i mutamenti di entrambi questi parametri strutturali influiscono sull'indice di rifrazione della cornea e contribuiscono in tal modo alla riduzione della miopia.

Una semplice riflessione mostra che questa diminuzione dello spessore della cornea non è sufficiente per ottenere gli effetti correttivi che desideriamo osservare. Tra la modifica dello spessore e la modifica dell'indice di rifrazione della cornea sussiste il seguente rapporto:

$$\Delta D = -1/n D_1 D_2 \Delta d \quad (1)$$

Se lo spessore della cornea diminuisce di -10 μm , una modifica dell'indice di rifrazione di 0,002 dpt può essere comunque spiegata con riferimento ai noti indici di rifrazione della superficie anteriore della cornea, cioè 48,2 dpt in relazione a D1, e 6,2 dpt in relazione alla superficie posteriore della cornea, D2.

Per l'effetto correttivo dell'Ortocheratologia è determinante la modifica dei raggi della

Figura 2. Andamento dello spessore corneale in un periodo di due anni (w=settimana; m=mese) (Formula 1)

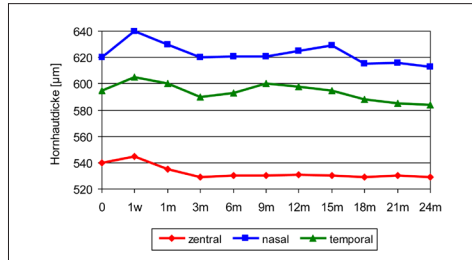


Figura 3. Modifiche dello spessore corneale nel corso di due anni. Il meridiano orizzontale originariamente più piatto viene appiattito in misura maggiore ($r=0,5$ mm) rispetto al meridiano più ripido ($r=0,4$ mm) (Formula 1)

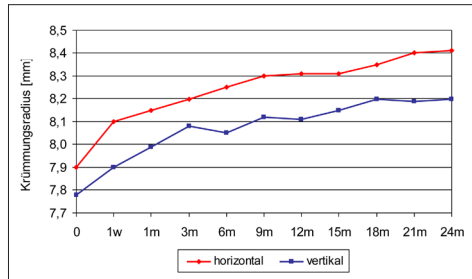


Figura 4. Andamento del raggio di curvatura della superficie anteriore della cornea (in rosso) e della superficie posteriore della cornea (in blu). Il raggio della superficie posteriore della cornea rimane quasi immutato, a prescindere da minime fluttuazioni. Le lenti OK agiscono evidentemente in modo primario sulla parte anteriore della cornea (Formula 1)

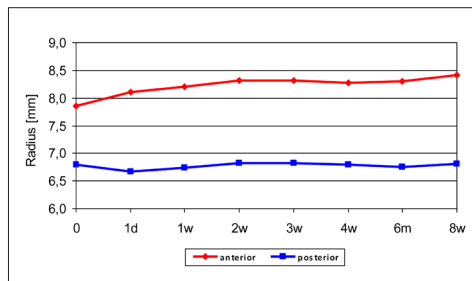


Figura 5. Composizione gerarchica del collagene. (Da sinistra nella figura: fibra di collagene, fibrilla di collagene, microfibrilla, tropocollagene, catena polipeptidica)

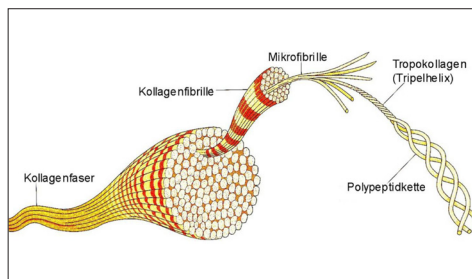
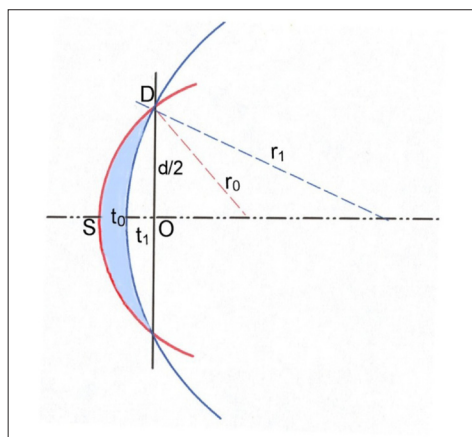


Figura 6. Raggi di curvatura della cornea con appiattimento (in blu) e senza appiattimento (in rosso). Risulta evidente che l'arco blu è più corto dell'arco rosso. L'appiattimento della cornea lungo la linea t_0 , a opera di una forza esterna, ha come conseguenza anche un aumento del raggio di curvatura. "D" è il diametro dell'area di appiattimento, più precisamente l'area di appoggio della lente OK. All'esterno dell'area di appiattimento si ritiene semplicemente che i raggi non si modifichino



superficie corneale anteriore. Se il raggio della superficie anteriore deriva dalla formula di Gullstrand, si ottiene come risultato il seguente rapporto tra la modifica dei raggi e la modifica dell'indice di rifrazione:

$$\Delta D = -(n' - n) (1 - d/n D_2) \Delta r / r^2 V \quad (2)$$

Il presupposto della validità di questa equazione consiste nel fatto che il raggio della superficie posteriore della cornea non si modifica sotto l'influsso della lente a contatto (Figura 4). In un raggio rV di 7,8 mm, un aumento del raggio di circa 0,1 mm porta a una diminuzione dell'indice di rifrazione di circa 0,62 dpt.

La struttura, e con essa il raggio di curvatura e infine l'indice di rifrazione della cornea, vengono determinati esclusivamente dallo stroma della cornea. L'epitelio della cornea non svolge un ruolo significativo in merito alla struttura corneale. Sono le proprietà biochimiche e biomeccaniche del collagene dello stroma della cornea a definire la struttura della cornea.

BIOCHIMICA DEL COLLAGENE

Lo stroma della cornea è costituito da acqua (75%), collagene (15%) e glicosaminoglicano (10%); nello stroma sono contenute solo poche cellule. Le fibre di collagene sono disposte parallelamente le une alle altre nelle lamelle di collagene, disposte una sull'altra in un numero che varia da circa 200 a 800 per ciascuna cornea. Le lamelle di collagene sono intrecciate tra loro solo nello stroma anteriore; nello stroma posteriore le lamelle di collagene sono unite le une alle altre esclusivamente tramite forze adesive. Le fibre di collagene vengono impiegate, per la loro estrema resistenza, in tutte le parti del corpo nelle quali devono essere sostenute elevate tensioni di trazione.

Le fibre di collagene, i due terzi delle quali sono riconducibili nella cornea al collagene di tipo I, costituiscono la base biochimica delle proprietà biomeccaniche specifiche della cornea. Tipica delle fibre di collagene è la struttura gerarchica (Figura 5).

Il collagene è costituito da tre polipeptidi intrecciati tra loro a spirale. La struttura primaria di questi polipeptidi, indicati come catene α , si compone di unità GLY-X-Y che si ripetono regolarmente; nella struttura primaria del collagene una posizione ogni tre è occupata dall'aminoacido glicina (GLY). Le altre due posizioni (X, Y) sono spesso occupate dagli aminoacidi prolina e 4-idrossiprolina. Questi segmenti di collagene si contraddistinguono per una rigidità che rende stabile la molecola di collagene a fronte di uno stress indotto meccanicamente. Tra le unità di base composte da glicina-prolina e da 4-idrossiprolina sono inserite sequenze libere di glicina-prolina e 4-idrossiprolina, determinanti per l'elasticità del collagene.

L'allungamento della molecola di collagene è possibile attraverso un'estensione delle zone prive di prolina e di 4-idrossiprolina. Quando avviene l'allungamento del collagene, queste sequenze acquistano energia potenziale e la conservano per sprigionarla nuovamente in un altro momento, quando il carico meccanico sulla cornea è minore.

Un ulteriore allungamento della tripla elica può verificarsi quando si allungano determinate zone della molecola indicate come micropiegature (microkink). Queste micropiegature sono strutture raggomitolate presenti all'interno del collagene, condizionate dal calore, che possono essere allungate in caso di sollecitazione meccanica. Quando si verifica una diminuzione del carico meccanico, le micropiegature recuperano di nuovo spontaneamente la loro forma e accorciano in questo modo la tripla elica.

STRUTTURA E BIOMECCANICA DELLA CORNEA

Lo stroma è il solo responsabile della struttura corneale e con ciò anche dell'indice di rifrazione, cosicché è possibile limitare l'osservazione della biomeccanica dalla cornea allo stroma. La struttura della cornea determina, da una parte, la curvatura corneale e con ciò anche l'indice di rifrazione della cornea; deve essere stabile al punto da resistere alla pressione esercitata dalla palpebra e dal

battito della palpebra e garantire una costante rifrazione, senza mettere a rischio la trasparenza della cornea.

L'elevata resistenza della cornea si rispecchia nel suo modulo di elasticità del collagene, del valore di 1GPa; il modulo di elasticità del glicosaminoglicano è all'incirca 100.000 volte inferiore rispetto a quello del collagene. Questo fatto e la connessione poco compatta delle fibre di collagene spiega perché la cornea quasi non dispone di capacità di resistenza alle forze di taglio. Il risultante modulo di elasticità della cornea, che tiene presente l'effetto combinato del collagene e del glicosaminoglicano (GAG), a quanto risulta dalle più recenti osservazioni, è di $0,29 \pm 0,06$ Mpa (*Formula 2*).

La struttura della cornea è determinata esclusivamente dalla capacità di resistenza del collagene. Questa capacità di resistenza costituisce il presupposto affinché l'indice di rifrazione della cornea e con ciò anche la visione da lontano dell'occhio si mantengano ampiamente costanti nel tempo. Le forze che operano all'interno della cornea sono il risultato dell'effetto combinato delle forze interne, quali le forze elettrostatiche tra le cariche dei GAG o la pressione di rigonfiamento, e delle forze che hanno origine al di fuori della cornea (forze extra-corneali). La più significativa forza extra-corneale è la pressione interna dell'occhio, che rappresenta un effetto durevole, più o meno costante sulla cornea, provocato da una forza. La pressione interna dell'occhio è radiale, rivolta verso l'esterno. La tensione superficiale del film lacrimale esercita una forza rivolta verso la cornea e si contrappone così alla pressione interna dell'occhio. La tensione superficiale del film lacrimale è indicata con un valore di 4,5 mm Hg (*Formula 3*). Nello stroma dunque vige la seguente pressione:

$$PHH = P10D - PTF \quad (3)$$

Questa pressione risultante, radiale, viene convertita dalle fibre di collagene della cornea in una tensione parietale W che agisce parallelamente alla superficie della cornea.

La tensione parietale si può determinare facilmente con l'ausilio della legge di Laplace:

$$\sigma W = PHH \cdot r / 2d \quad (4)$$

Da una pressione interna dell'occhio di 15mm Hg (ca. 2000 Pa) si ottiene come risultato un raggio medio della cornea di 7,8 mm e uno spessore di 530 μ m, se si considera una tensione superficiale PTF del film lacrimale di 4,15 mm Hg, una tensione parietale di circa 10.650 Pa, corrispondente a una tensione parietale di circa 80 mm Hg. Le fibre di collagene nello stroma vengono allungate dalla tensione parietale lungo la linea l, il che può spiegare la struttura stabile della cornea. Si applica la legge di Hook:

$$\sigma W = \sum \epsilon = \sum \Delta l / l \quad (5)$$

Figura 7. Calcolo delle modifiche di lunghezza delle fibre di collagene nel caso in cui il diametro della superficie di appoggio sia di 4 mm.

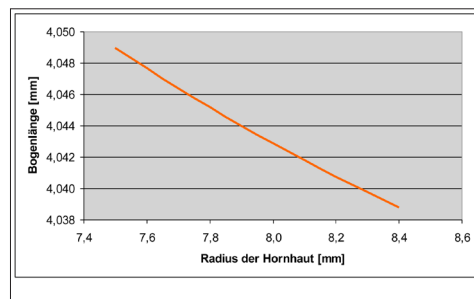


Figura 8. Calcolo delle modifiche di lunghezza delle fibre di collagene nel caso in cui il diametro della superficie di appoggio sia di 6 mm

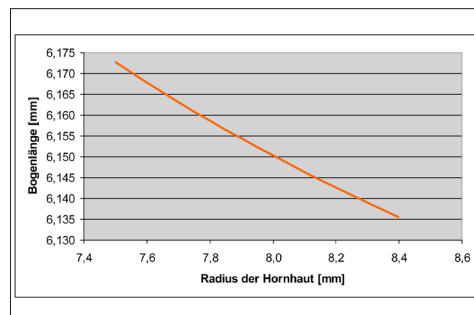
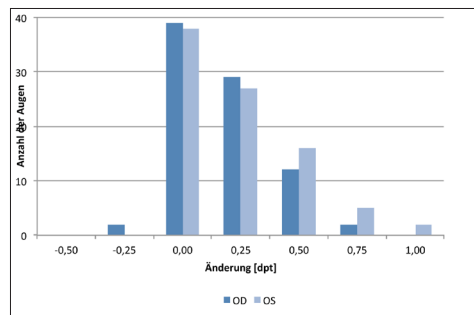


Figura 9. Modifica dell'equivalente sferico (regressione della miopia) durante l'intervallo diurno, i cui dati vengono indossate le lenti in 176 cornee esaminate (Formula 1)



APPLANAZIONE DELLA CORNEA

Modifiche della cornea provocate dalla pressione esterna

Se sulla cornea viene esercitata una pressione dalla superficie di base di un Tonometro Goldmann, o dal getto d'aria di un Tonometro non-contact, oppure da una lente a contatto, la cornea si appiattisce nella zona sulla quale la forza agisce. Se sull'occhio si trova una lente a contatto, essa esercita una certa pressione PKL sulla cornea, tale che la pressione nella cornea, come è noto dall'equazione (Formula 3), si riduce.

$$PHH = P10D - PTF - PKL \quad (6)$$

Dal momento che ora nella cornea vige una pressione minima, le fibre di collagene vengono allungate in misura minore, quindi possono accorciarsi.

Ciò ha contemporaneamente come conseguenza anche una minore tensione parietale nelle fibre di collagene. Una riduzione della lunghezza delle fibre di collagene ha però come conseguenza anche un raggio maggiore di curvatura corneale.

La lunghezza di una lamella di collagene può essere determinata in relazione al raggio di curvatura della cornea e alla lunghezza della fibra sulla base della seguente formula:

$$L = \pi / 90 \cdot r \cdot \arccos[(r^2 - d^2/4)^{1/2} / r] \quad (7)$$

Nella pratica, la lunghezza della fibra corrisponderebbe al raggio della superficie di base del Tonometro Goldmann o al diametro dell'area di appoggio di una lente Orto K.

Dall'equazione (Formula 7) consegue che, nel caso in cui il raggio di curvatura della cornea aumenti di 0,1 mm e l'area centrale della lente OK abbia un diametro di 6mm, bisogna aspettarsi un allungamento delle lamelle di collagene di circa 4 μ m.

Valutazione delle forze di pressione esercitate dalle lenti OK

La pressione esercitata da una lente OK sulla cornea può essere valutata in base alla modifica della lunghezza delle fibre di collagene. Consideriamo a riguardo un effetto correttivo di 3 dtp, corrispondente a un aumento dei

raggi di 0,5 mm. Se osserviamo l'andamento a partire da un valore iniziale del raggio di curvatura di 7,8 mm fino a un valore finale di 8,3 mm raggiunto dopo la stabilizzazione dei risultati ottenuti con le lenti OK, notiamo conseguentemente una diminuzione della lunghezza delle fibre di collagene di 19,8 μm nel diametro di un'area di appiattimento di 6 mm; nel caso in cui il diametro dell'area di appiattimento sia di 4mm, possiamo calcolare una diminuzione di 5,8 μm della lunghezza delle lamelle di collagene.

Una diminuzione della lunghezza delle fibre di collagene significa però anche una diminuzione della tensione parietale nella cornea. Da una diminuzione della lunghezza delle lamelle di collagene di circa 20 μm risulta una riduzione della tensione parietale nella cornea di circa 930 Pa. Una minore tensione parietale significa, d'altra parte, che la pressione risultante nella cornea sotto l'influsso di una forza gravante dall'esterno deve essere inferiore. Utilizzando le equazioni da (Formula 4) a (Formula 6), è possibile notare che sulla cornea viene esercitata una pressione esterna di circa 2,0 mm Hg (270 Pa) da parte della lente OK. In tutto ciò supponiamo una diminuzione dello spessore della cornea di circa 20 μm . Con una superficie di appoggio del diametro di 4 mm si ottiene un carico esterno di circa 1,4 mm Hg (180 Pa).

Astigmatismo della cornea e Ortocheratologia

Un astigmatismo della cornea può essere aggravato da una lente OK. Quanto maggiore è il diametro dell'area di appoggio di una lente OK, tanto maggiore è la pressione che essa eserciterà sulla cornea. Il meridiano originariamente più piatto subisce un maggiore appiattimento tramite l'Ortocheratologia rispetto al meridiano originariamente più ripido, poiché sul meridiano più piatto sussiste una maggiore linea di appiattimento. Una differenza di 1 mm nel diametro dell'area di appiattimento può condurre a differenze di pressione con le quali la lente OK grava sulla cornea, che vanno da 0,5 a 0,6 mm Hg.

VISCOSITÀ DELLA CORNEA

L'ortocheratologia è possibile solo perché la cornea non è un materiale elastico, bensì viscoelastico. Se fosse elastica, la cornea ritornerebbe spontaneamente alla sua forma iniziale dopo che è stata tolta la lente e non vi sarebbe alcun effetto correttivo. In realtà, però, durante il giorno si osservano solo modifiche dell'indice di rifrazione raramente superiori a 0,5 dpt (Figura 9). Il rilassamento della cornea è dunque nettamente ritardato nel tempo, il che rinvia alla viscoelasticità della cornea.

EFFETTI DELLA PRESSIONE DETERMINATA DALLE LENTI A CONTATTO SULLE CELLULE EPITELIALI

Nella fase iniziale dell'Ortocheratologia accelerata è stato presupposto, quale spiegazione dell'effetto correttivo delle lenti OK, uno slittamento orizzontale delle cellule epiteliali.

Nell'area della periferia mediana e in quella centrale della cornea sono stati osservati rispettivamente un ispessimento e un assottigliamento dell'epitelio.

Il continuo rinnovamento dell'epitelio corneale è il risultato di un ciclo costante che consiste nell'urto delle cellule superficiali di copertura contro il film lacrimale e nella nuova formazione di cellule epiteliali sullo strato cellulare basale dell'epitelio.

Le mitosi nell'epitelio della cornea sono singole e limitate esclusivamente allo strato cellulare basale.

A sostegno del rinnovamento dell'epitelio le cellule basali migrano lentamente dalla periferia verso il centro della cornea.

Si ritiene che la velocità di migrazione delle cellule dal limbo verso il centro della cornea rientri in un valore compreso tra 15 e 20 μm al giorno, cosicché una cellula necessita di circa un anno per migrare dal limbo al centro della cornea. Sulla base di una pressione fino a 2 mm Hg che una lente OK esercita sull'epitelio, si può supporre che venga ostacolata la migrazione orizzontale delle cellule epiteliali in direzione centripeta.

Ciò condurrebbe a un ristagno delle cellule epiteliali al centro e alla periferia dell'epitelio della cornea. L'assottigliamento dell'epitelio centrale della cornea verrebbe spiegato da uno squilibrio tra perdita e rinnovamento cellulare.

CONCLUSIONE

La struttura della cornea, e con ciò anche l'indice di rifrazione dell'occhio, vengono determinati dalle proprietà biomeccaniche del collagene nello stroma. Un carico esterno sulla

cornea provocato da una lente OK ha come conseguenza un accorciamento delle fibre di collagene dello stroma corneale e pertanto anche un appiattimento della cornea. L'Ortocheratologia ha successo solo grazie alle proprietà viscoelastiche; il lento rilassamento della cornea durante il periodo diurno nel quale non si indossano le lenti assicura una rifrazione piuttosto lunga e quasi stabile.

Traduzione a cura di Anna Gerratana - Revisione scientifica di Timothy G Albert, O.D.

BIBLIOGRAFIA

1. STARFINGER A, SCHULZER A, BERKE A. *Orto-K*. Doz-Verlag: Heidelberg 2005.
2. HAMILTON KE, PYE DC. *Young's Modulus in Normal Corneas and the Effect on Applanation Tonometry*. Optometry and Vision Science 2008, 85: 445-450.
3. DAMJI KF, MUNI RH, MUNGER RM. *Influence of corneal variables on accuracy of intraocular pressure measurement*. J. Glaucoma 2003; 12: 69-80.