

In collaborazione con Società Optometrica Italiana SOPTI

Modificazioni dell'epitelio corneale indotti dal trattamento ortocheratologico

Alessandro Piovaneli

ABSTRACT

Lo scopo di questo elaborato è analizzare come operi il trattamento ortocheratologico e come questo influisca sull'anatomia e sulla fisiologia dell'epitelio della cornea, soffermandoci in primo luogo sulla condizione anatomico-fisiologica della cornea umana in condizioni normali e analizzando poi la pratica ortocheratologica e come questa agisca sullo strato epiteliale.

Nella prima parte è stata analizzata l'anatomia e la fisiologia dell'epitelio corneale nell'uomo.

Nella seconda sezione è stata discussa la pratica ortocheratologica, sottolineandone le peculiarità e la metodologia corretta per procedere in questo tipo di applicazione.

Nella terza parte ci si è soffermati sull'analisi delle modificazioni rinvenute a carico dell'epitelio corneale durante il trattamento ortocheratologico che la bibliografia scientifica ci riporta, mettendo a confronto gli effetti riscontrati su cornee sottoposte a periodi di trattamento brevi e lunghi per analizzare se il tempo di trattamento influisca o meno sulle modificazioni. Gli studi hanno evidenziato come durante i primi giorni di trattamento, l'epitelio presenti in media una riduzione del suo spessore nell'area centrale della cornea, che tende a stabilizzarsi dopo 10 giorni dall'inizio della procedura. Sono ancora dibattute le alterazioni del profilo epiteliale nella media periferia. In zona centrale, le cellule basali sono risultate essere più schiacciate, mentre le cellule superficiali più grandi. Non sono state riscontrate alterazioni a carico della morfologia cellulare, delle giunzioni intercellulari e della fisiologia epiteliale nel corso del trattamento. Interrompendo l'utilizzo delle LaC per ortocheratologia, l'epitelio corneale si è visto recuperare gradualmente le sue caratteristiche originarie.

INTRODUZIONE

Nata nel 1962 per opera di George Jessen originariamente con il nome di "orthofocus", l'ortocheratologia si è diffusa su ampia scala verso la fine degli anni '80 grazie a Wlodyga e Bryla, che per primi hanno progettato e successivamente fatto costruire le LaC RGP "a geometria inversa" che hanno permesso a questa branca della contattologia rigida di ottenere un profilo corneale prevedibile e in tempi brevi grazie anche all'introduzione di nuovi materiali per lenti a contatto maggiormente performanti e ai nuovi sistemi di analisi dati computerizzati relativi al profilo corneale. L'ortocheratologia infatti si basa sul rimodellamento della cornea per la compensazione delle principali ametropie oculari (miopia, ipermetropia, astigmatismo). La pratica maggiormente diffusa è la compensazione della miopia mediante appiattimento della cornea centrale ed incremento del raggio di curvatura in quella medio-periferica, mentre la compensazione dell'ipermetropia, meno diffusa, si avvale di un aumento della curvatura della cornea in zona centrale (Fig. 1). Una volta capito che le LaC a geometria inversa erano in grado di modificare il profilo corneale se indossate per un periodo di tempo sufficiente, si è cercato di capire se la cornea subisse una semplice flessione oppure

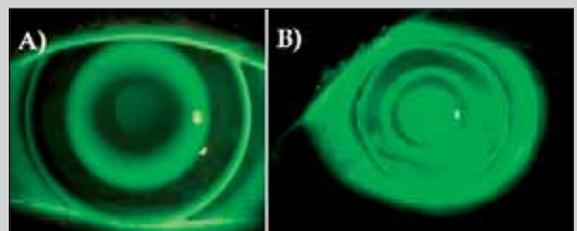


Fig. 1 - Quadro in fluoresceina di un'applicazione di LaC geometria inversa su soggetto miope (A) e ipermetrope (B) (tratto da: A: www.esavision.it, B: www.sciencedaily.com).

se ci fossero delle alterazioni a carico dei suoi vari strati, in modo particolare l'epitelio, il quale costituisce lo strato più esterno della cornea stessa ed è quindi a contatto diretto con la LaC. Nel corso degli anni, l'analisi delle modificazioni a carico dei vari strati corneali ha assunto sempre maggiore rilevanza per comprendere al meglio come gestire un'applicazione ortokeratologica, dal momento che la sua diffusione è in continuo aumento (basti pensare che nel 2005 in Asia orientale si contavano 150000 pazienti, mentre nel 2011 vengono riportati 200000 pazienti nella sola Cina^{1,2}).

Anatomia e fisiologia dell'epitelio corneale

L'epitelio corneale costituisce lo strato più esterno della cornea stessa e poggia su di una membrana basale. Il suo spessore è di circa 52 μm ³ in zona centrale, mentre tende ad ispessirsi procedendo verso il limbus corneo-congiuntivale⁴.

Questo epitelio è di tipo squamoso pluristratificato, di derivazione ectodermica, ed è composto da tre ordini di cellule (Fig. 2): in superficie abbiamo 1-2 strati di cellule apicali⁵. Queste cellule possiedono una forma particolarmente allungata e hanno spessore ridotto⁶. Al loro interno, si riscontrano pochi mitocondri, ma sono presenti numerosi granuli di glicogeno e proteine contrattili, che fungono da microscelero⁷. Sulla membrana esterna di queste cellule, a contatto con il film lacrimale, sono presenti numerosi microvilli e micropliche, le quali fungono da sito di aggancio con il glicocalice, che favorisce l'umettabilità e la persistenza del film lacrimale sulla superficie corneale^{8,9}. Al di sotto delle cellule apicali, abbiamo le cellule alate. Questo tipo di

cellule, disposte in 2-3 strati, hanno dimensioni tra 25-30 μm ⁷ e devono il loro nome alla loro particolare forma. Alla base dell'epitelio troviamo invece un unico strato di cellule basali, le quali poggiano sulla membrana basale. Sono cellule di forma cilindrica⁶ e sono istologicamente le più giovani rispetto agli altri due ordini cellulari⁸. Difatti, le cellule basali derivano dalle cellule staminali presenti nel limbus e sono l'unico ordine cellulare in grado di dividersi per mitosi. In seguito alla loro divisione, parte delle cellule basali migreranno verso gli strati più superficiali dove andranno incontro a desquamazione e verranno eliminate attraverso il film lacrimale⁵. La vita di una cellula epiteliale è di circa 7-10 giorni^{5,6}. Le interconnessioni e il mantenimento della struttura dell'epitelio corneale sono garantite dai numerosi desmosomi ed emidesmosomi presenti sulla membrana delle cellule e dalla stretta vicinanza delle cellule stesse tra loro; inoltre, fibrille collagene di tipo VII e placche di ancoraggio favoriscono l'adesione delle cellule basali alla membrana basale e alla sottostante lamina di Bowman^{5,7}.

Il metabolismo epiteliale sfrutta l'ossigeno, che giunge disciolto nel film lacrimale, ed il glucosio che arriva alle cellule dall'umor acqueo tramite lo stroma e in quantità minore dai vasi limbari. Parte del glucosio a disposizione delle cellule dell'epitelio viene quindi trasformato in glicogeno ed immagazzinato all'interno delle cellule stesse, fino a quando non viene rapidamente consumato qualora l'epitelio si trovasse in condizioni di stress, come ad esempio in seguito a un trauma o ad una non adeguata ossigenazione della superficie epiteliale⁷. Il metabolismo del glucosio avviene per quasi l'85% attraverso glicolisi anaerobia, mentre il restante 15% sfrutta il ciclo di Krebs⁷. Nella situazione in cui la cornea si trovasse in condizioni di ipossia, all'interno dell'epitelio si forma acido lattico che, non potendo essere immesso all'esterno, si accumula ed induce acidosi. Di conseguenza la cornea, al fine di mantenere il pH costante, richiama liquido dalla camera anteriore e si manifesta l'edema corneale, una perdita di trasparenza della cornea che a seconda della sua gravità e all'aumento dello spessore corneale indotto può influire negativamente la visione. Le principali attività dell'epitelio corneale sono quelle di barriera interno-esterno: si è visto infatti come la vicinanza tra le cellule e le numerose tight junctions non permettano lo scambio di ioni e di liquidi tra il film lacrimale e lo stroma corneale⁵. Qualora l'epite-

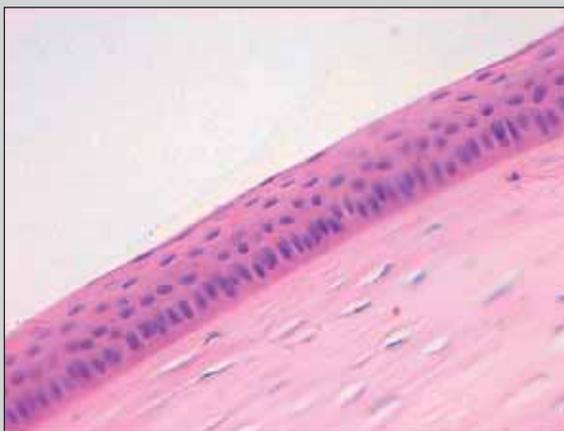


Fig 2 - Epitelio corneale con colorazione emallume-eosina (tratto da: www.atlanteistologia.unito.it).

lio sia in condizioni fisiologiche, ovvero si presenti perfettamente integro, è in grado di evitare inoltre la penetrazioni di potenziali agenti patogeni, prevenendo qualsiasi infezione corneale⁵.

Infine, nonostante il suo apporto sia decisamente inferiore rispetto l'endotelio, l'epitelio corneale è in grado di esplicare l'attività di trasportatore ionico attraverso l'espulsione nel film lacrimale di ioni cloro, attivato dal rilascio di catecolamine e altri recettori che agiscono su recettori-adrenergici da parte di nervi simpatici presenti a livello epiteliale⁶.

Ortocheratologia

Come già accennato in precedenza, l'ortocheratologia è una pratica non chirurgica, reversibile, per compensare le principali ametropie oculari. Esistono due tipologie applicative per l'ortocheratologia: quella diurna, la prima ad essere nata, in cui le lenti a contatto vengono indossate durante la giornata, e quella notturna, nata nei primi anni '90 grazie all'introduzioni di nuovi materiali per lenti a contatto ad altissimo Dk/t e che ad oggi è la pratica più utilizzata, in cui le lenti vengono indossate durante le ore notturne e rimosse la mattina successiva permettendo al paziente la visione nitida nell'arco della giornata. Entrambe le modalità applicative sono approvate dal US Food and Drug Administration (FDA)¹⁰.

Ciò che ha permesso la rapida diffusione di questa pratica contattologica nel giro di pochi anni è stata la sua capacità di compensare temporaneamente le ametropie in tempi molto brevi. Si è visto infatti che indossare le lenti per 10 minuti induce, nel caso di trattamento della miopia, un appiattimento della cornea centrale e una riduzione della miopia statisticamente significative, con una riduzione media di 0.61 D mentre dopo la prima notte di utilizzo delle lenti si riesce a compensare circa l'80% della miopia totale¹¹. Secondo vari autori, le modificazioni morfologico-refrattive sono molto marcate all'inizio del trattamento, per poi rallentare drasticamente nei giorni successivi, arrivando a compensare la totale ametropia dopo circa 7 notti di trattamento^{12,13,14}.

Oltre a compensare i vizi refrattivi, è stato dimostrato come l'ortocheratologia svolga un ruolo importante nel contenimento della progressione miopica sia dal punto di vista assiale, con un allungamento del bulbo ridotto del 43% nei soggetti giovani che fanno uso di lenti per ortocheratologia rispetto a quelli corretti con occhiali, sia dal punto di vista refrattivo, con valori di progressione miopica minori in chi fa uso di questa pratica^{15,16}.

Dal punto di vista della sicurezza, l'ortocheratologia

si è rilevata essere sicura qualora il professionista sia preparato e il paziente collaborativo: dal 2005 ad oggi, viene riportata un'incidenza di cheratiti microbiche in ortocheratologia di 7.7/10000 pazienti/anno, che è simile a quella riscontrata nelle applicazioni di lenti a contatto standard (RGP e soft) notturne¹⁷. La FDA ha stabilito che attraverso l'ortocheratologia si possono correggere miopie comprese tra -0.75 D e -6.00 D, ma è consigliata in modo particolare a quei soggetti con miopia lieve o moderata (da -0.75 D a -4.00 D), un astigmatismo corneale fino a 1.50 D SR (secondo regola) in zona centrale e con alti valori di eccentricità corneale, dal momento che l'applicazione risulta essere maggiormente prevedibile e di successo^{10,18}. La presenza di distrofie o degenerazioni corneali, occhio secco patologico, sensibilità corneale ridotta, costituiscono delle controindicazioni assolute all'ortocheratologia¹⁰.

Le lenti a contatto utilizzate in questa branca della contattologia sono delle lenti RGP denominate "a geometria inversa" per il loro particolare profilo. La scelta della lente da applicare riveste un ruolo cruciale in ortocheratologia, dal momento che il rimodellamento corneale dipende da queste e dalle diverse forze che agiscono sulle lenti stesse. Quello che si cercherà di ottenere sarà una lente che, posta sulla cornea del paziente e analizzata attraverso lampada a fessura, sia ben centrata e abbia un movimento minimo, al fine di garantire il ricambio del film lacrimale al di sotto della lente (Fig. 2).

L'obiettivo finale, per la compensazione della miopia, sarà quella di ottenere un appiattimento della cornea centrale e un aumento della curvatura nella media periferia. Questa situazione, in un'analisi topografica della superficie corneale anteriore, si evidenzia con il pattern "bull's eye", in cui si ha una zona centrale piatta centrata sulla pupilla e un anello dove la curvatura corneale è massima (Fig. 3).

Lo stesso pattern topografico lo si può evidenziare nei soggetti che hanno subito operazioni di chirurgia refrattiva (PRK o LASIK)¹⁹.

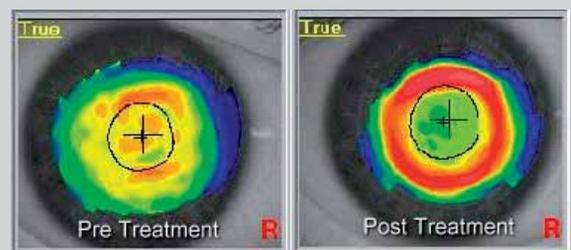


Fig. 3 - A sinistra: mappa topografica pre-applicativa. A destra: mappa topografica post-applicativa (tratto da: www.ortho-k.net).

Risultati

Per quanto concerne l'anatomia macroscopica, viene riportato un assottigliamento dell'epitelio corneale in zona centrale dopo già 1 ora di utilizzo della lente²⁰. Dopo 8 ore di trattamento per la miopia, lo spessore dell'epitelio corneale centrale appare ridotto di 2 μm , mentre in zona medio-periferica lo spessore epiteliale risulta aumentato di 30 μm ²¹. A 14 giorni dall'inizio del trattamento, lo spessore dell'epitelio centrale si è ridotto di 20 μm e nella media periferia lo spessore tende a stabilizzarsi²¹ (Fig. 4B), mentre dopo un mese di trattamento lo spessore dell'epitelio in zona centrale pare stabilizzarsi, con una riduzione tra il 13.5% e il 25%, e non vengono riportati ispessimenti nella media periferia²². Gli stessi valori di spessore sono stati riscontrati anche dopo un anno di trattamento²³. Per quanto riguarda il trattamento ortocheratologico per l'ipermetropia, dopo 14 giorni di trattamento viene riportato un incremento dello spessore dell'epitelio centrale e l'assottigliamento di quello nella media periferia²¹ (Fig. 4C). Dal punto di vista dell'anatomia microscopica, l'ortoheratologia per miopia induce una compressione delle cellule basali e un aumento di superficie delle cellule superficiali in zona centrale, ma non vengono riportate alterazioni della disposizione cellulare lungo la membrana basale, del numero degli strati cellulari dell'epitelio, dei desmosomi e dei microvilli e delle micropliche presenti sulla superficie anteriore della cornea^{23,24}. Viene riscontrata una riduzione dell'11% della densità delle cellule basali e un aumento di quella delle cellule alari e superficiali in zona centrale dopo un mese di trattamento²². La riduzione della

densità delle cellule basali e l'aumento della densità di quelle alari e superficiali diventano progressivamente maggiori all'aumentare del periodo di trattamento^{23,25}.

L'analisi della morfologia e della distribuzione cellulare attraverso microscopia confocale ha evidenziato come sia le cellule basali sia quelle superficiali non abbiano subito alterazioni a distanza di 5 anni di trattamento²⁵.

L'analisi della fisiologia epiteliale dopo un mese di trattamento ortoheratologico ha rivelato una maggiore permeabilità epiteliale se misurata subito dopo la rimozione della lente conseguente al risveglio, che ritornava ai valori di baseline nel giro di 4 ore²⁶.

Sempre al termine del primo mese di trattamento sono state misurate le proprietà biomeccaniche della cornea, l'attività mitotica delle cellule basali e l'attività enzimatica che sono apparse essere tutte alterate dall'ortoheratologia: per quanto riguarda la prima sono state misurate l'isteresi corneale (CH) e il fattore di resistenza corneale (CRF) che dopo un mese risultano ridotte rispettivamente del 2.5% e del 7.1%²⁶, l'analisi dell'attività mitotica ha rivelato un incremento di questa da parte delle cellule basali in zona centrale²⁷ mentre l'attività degli enzimi beta-glucuronidasi e L-lattato dei drogenasi è risultata essere lievemente aumentata²⁷.

Per quanto concerne il processo esfoliativo delle cellule epiteliali, si è visto essere normale in zona centrale mentre in zona medio-periferica appare ritardato²⁴.

Analizzando cosa accade a carico dell'epitelio corneale interrompendo il trattamento si è visto come dopo 7 giorni l'epitelio ritorni ai valori pre-applicativi di spessore in zona centrale e nella media periferia²⁷. Risultano ripristinati ai valori pre-applicativi anche le dimensioni e le rispettive densità delle cellule basali, alari e superficiali²³. L'analisi del plesso nervoso sottoepiteliale in zona centrale ha rivelato come nel corso del trattamento tenda ad assottigliarsi progressivamente in modo simile a quanto avviene per l'epitelio stesso ma, a differenza di quest'ultimo, interrompendo in trattamento non si ha il recupero dei valori pre-applicativi del plesso nervoso, che rimane assottigliato²³.

Discussione

Dal momento in cui l'ortoheratologia accelerata ha iniziato a diffondersi nel corso dei primi anni '90, un sempre crescente interesse si è creato attorno l'analisi dei vari strati corneali per capire se l'ap-

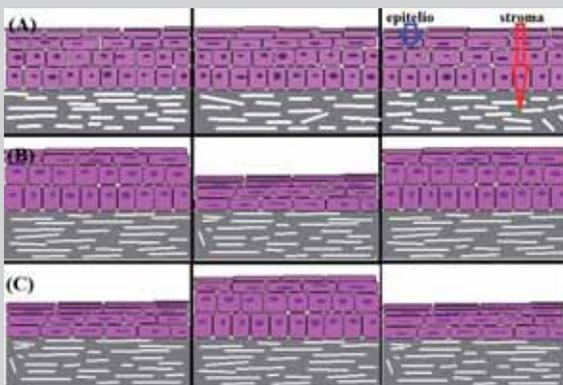


Fig. 4 - Rappresentazione dell'epitelio corneale centrale (immagine centrale) e medio periferico (immagini laterali) in condizioni fisiologiche (A), dopo trattamento ortoheratologico per miopia (B) e dopo trattamento ortoheratologico per ipermetropia (C).

piattimento corneale fosse dovuto semplicemente ad una flessione di tutta la cornea, come si credeva in origine¹⁹, oppure se vi fossero delle modificazioni localizzate ad uno o più strati corneali.

Swarbrick, Wong e O' Leary furono tra i primi a dimostrare come a seguito del trattamento ortocheratologico per miopia, si ottenesse un assottigliamento dell'epitelio corneale in zona centrale mentre nella media periferia veniva rilevato un ispessimento corneale, a carico di epitelio e stroma²⁸.

Come riporta lo studio di Jajakumar e Swarbrick, si può riscontrare una riduzione dello spessore dell'epitelio in zona centrale già dopo la prima ora di utilizzo delle lenti. Tale riduzione si è vista essere dipendente dall'età, in quanto i soggetti giovani, i quali hanno una maggiore plasticità epiteliale, manifestavano un assottigliamento maggiore rispetto i soggetti adulti²⁰. Importanti per analizzare le risposte dell'epitelio sono stati gli studi istologici sugli animali condotti da Choo, Matsubara e Cheah che hanno evidenziato il progressivo assottigliamento centrale e un ispessimento nella media periferia con l'aumento delle ore di porto delle lenti nel trattamento per la miopia, mentre l'ortocheratologia per ipermetropia generava un pattern opposto, con un epitelio centrale più spesso a fronte di quello medio-periferico più sottile^{21,24,27}.

Nieto-Bona e colleghi, che hanno effettuato studi sugli occhi di soggetti umani, hanno riportato risultati simili in zona centrale, mentre non veniva riscontrato alcun aumento nello spessore dell'epitelio medio-periferico. Le differenze nei risultati possono essere dovute, come suggeriscono gli autori stessi, dalla differenza delle metodiche di studio e dalla minor accuratezza delle misurazioni pachimetriche dello spessore epiteliale nella media periferia^{21,22} (Fig. 4). L'analisi dettagliata dei vari ordini cellulari ha portato i diversi autori ad ipotizzare come durante le prime fasi del trattamento, la compressione e la deformazione delle cellule dell'epitelio con conseguente scambio di liquidi intracellulari siano i fattori predominanti alla base del rimodellamento corneale^{21,22,24}. Altro argomento d'interesse è indubbiamente se e come la fisiologia epiteliale sia alterata dalla pratica ortocheratologica. In precedenza, Lin e colleghi avevano dimostrato come l'applicazione di LaC RGP tradizionali durante le ore notturne aumentasse in modo significativo la permeabilità dell'epitelio in associazione al grado di ipossia e di conseguenza al Dk/t delle lenti in uso²⁹.

Quello che risulta dall'analisi delle proprietà di membrana rivela invece una permeabilità alterata

solo al risveglio, che successivamente ritorna ai valori originali nel giro di poche ore, suggerendo il mantenimento dell'integrità delle tight junctions tra le cellule dell'epitelio e di quelle cellule che esprimono l'occludina, una proteina di membrana presente nelle giunzioni strette tra le cellule²⁶.

Ciò che invece appare alterato in maniera significativa dopo un mese di ortocheratologia sono CH⁺, che viene descritta come la differenza delle pressioni di appianazione verso l'interno e verso l'esterno che si ottengono durante il meccanismo di appianazione bidirezionale della cornea utilizzato dall'ORA (Ocular Response Analyzer)³⁰, e il CRF^{**}, ovvero la resistenza viscoelastica della cornea ad una forza applicata su di essa²⁶, che risultano ridotte a seguito del trattamento. Gli autori stessi ipotizzano che la cornea abbia sviluppato una tendenza a recuperare la forma leggermente più rapida e sia diventata più fragile²⁶.

Alterate, anche se in grado minore, sono l'attività di mitosi delle cellule basali centrali, che potrebbe intervenire nelle modificazioni di quegli epitelii da maggior tempo sotto trattamento, e l'attività enzimatica, che evidenzia come a seguito dell'ortocheratologia l'epitelio manifesti un metabolismo epiteliale aumentato e una condizione di lieve anaerobiosi²⁷. Quest'ultima condizione in particolare ci viene confermata da uno studio di Alharbi e colleghi i quali hanno trovato un'inibizione centrale della risposta all'edema stromale, indice di come le LaC geometria inversa non prevenivano l'ipossia in sé, ma bensì potrebbero inibirne le conseguenze (edema stromale)³¹.

Come già accennato in precedenza, è stato riscontrato in zona medio-periferica della cornea un ritardo nel fenomeno esfoliativo. Questo processo, che garantisce il continuo rinnovamento delle cellule epiteliali, potrebbe risultare non solo dalla alterata dimensione delle cellule superficiali, che appaiono avere un diametro maggiore rispetto la condizione di baseline, ma anche dal ristagno del film lacrimale al di sotto delle curve d'inversione delle LaC geometria inversa²⁴. Nonostante non vi siano molti studi che analizzano ciò che accade a livello dell'epitelio in applicazioni ortocheratologiche di lungo corso, quello che si può riscontrare è come lo spessore epiteliale tenda a stabilizzarsi dopo 10 giorni di trattamento, sia al centro della cornea sia nella media periferia³². Anche dal punto di vista delle dimensioni e della fisiologia cellulare misurata a distanza di anni dalla prima applicazione, sembrano non esserci sostanziali differenze rispetto ciò che è stato riscontrato dopo 1 mese di trattamento²⁵.

Si è visto invece come la densità delle cellule basali nel corso del tempo tenda progressivamente a diminuire, accompagnata dall'aumento di densità da parte delle cellule alari e superficiali²³. Questo risultato si sovrappone perfettamente con ciò che hanno ipotizzato altri autori, i quali hanno evidenziato come le modificazioni dell'epitelio centrale in periodi di trattamento lunghi (diversi mesi, anni) siano dovute anche ad una redistribuzione dell'epitelio stesso generato dallo stress continuo indotto dalle LaC^{21,22,23,24,27}.

Interrompendo il trattamento, è stato ampiamente dimostrato come sia i valori di AV sia il profilo corneale tenda a ritornare ai valori di baseline. Tuttavia, mentre circa il 90% della regressione totale dell'AV si ha nel giro di 72 ore dalla rimozione delle LaC¹⁹, l'epitelio corneale necessita di circa una settimana per ritornare ai valori originali²⁷, ed è curioso notare come il tempo richiesto sia simile a quello di turn-over completo delle cellule epiteliali. I tempi di regressione completa non sono matematicamente quantificabili, dal momento che sono prettamente soggettivi e dipendenti da svariati fattori, come l'ametropia da correggere e il tempo di trattamento intrapreso^{12,32,33,34}.

Misurata dopo un mese dalla fine del trattamento, si è visto come anche la densità e le dimensioni delle cellule epiteliali in zona centrale e medio-periferica siano ritornate ai valori originali, suggerendoci la totale reversibilità della pratica ortocheratologica²³.

Conclusioni

L'epitelio corneale risulta essere la struttura maggiormente coinvolta durante il trattamento ortocheratologico. Durante i primi periodi di trattamento per la riduzione della miopia, l'epitelio si assottiglia centralmente e si ispessisce in periferia e le sue cellule subiscono una deformazione con conseguente perdita di liquidi intracellulari. Dopo diversi mesi di trattamento, l'epitelio corneale appare simile a quello analizzato dopo 30 giorni di ortocheratologia anche se, oltre alla persistente deformazione cellulare, si ipotizza avvenga una redistribuzione del tessuto epiteliale stesso. La pratica ortocheratologica appare alterare la fisiologia epiteliale, anche se non in maniera marcata. Infine l'ortocheratologia si è vista essere totalmente reversibile, in quanto dopo pochi giorni la refrazione e l'anatomia epiteliale appaiono ritornare ai valori pre-applicativi.

* = *isteresi corneale (corneal hysteresis)*

** = *fattore di resistenza corneale (corneal resistance factor)*

BIBLIOGRAFIA

1. Jacobson J., Orthokeratology: the global perspective. Atti del convegno Global Orthokeratology Symposium, Chicago, July 2005. Tratto da Swarbrick H.A., Orthokeratology review and update, Clinical and Experimental Optometry, May 2006; 89(3): 124-143
2. Xie P.Y., Orthokeratology research in China. Atti del convegno EurOk, Bruxelles, 28-30 June 2013
3. Li Y. et al., Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes, Ophthalmology, Dec. 2012; 119(12): 2425-2433
4. Feng Y., Simpson T.L., Corneal, limbar, and conjunctival epithelial thickness from optical coherence tomography, Optometry and Vision Science, Sept. 2008; 85(9): 880-883
5. Kaufman P.L. et al., Adler's physiology of the eye. Eleventh edition, Elsevier, 2011
6. Rossetti A., Gheller P., Manuale di optometria e contattologia. Seconda edizione, Zanichelli, 2003
7. Scuderi G., La cornea, Masson, 1998
8. Oyster C.W., The human eye: structure and function, Sinauer Associates Inc., 1999
9. Tiffany J.M., The normal tear film, Developments in Ophthalmology, 2008; 41: 1-20
10. van der Worp E., Ruston D., Orthokeratology: an update, Optometry in Practice, 2006; 7: 47-60
11. Sridharan R., Swarbrick H.A., Corneal response to short-term orthokeratology lens wear, Optometry and Vision Science, March 2003; 80(3): 200-206
12. Mountford J.A., Ruston D., Dave T., Orthokeratology: principles and practice, Butterworth-Heinemann, 2004
13. Kang P., Swarbrick H.A., Time course of the effects of orthokeratology on peripheral refraction and corneal topography, Ophthalmic and Physiological Optics, May 2013; 33(3): 277-282
14. Mika R. et al., Safety and efficacy of overnight orthokeratology in myopic children, Optometry, May 2007, 78(5): 225-231
15. Cho P., Cheung S.W., Retardation of myopia in orthokeratology (ROMIO) study: a 2-years randomized clinical trial, IOVS, Oct. 2012; 55(11): 7077-7085
16. Santodomingo-Rubido J. et al., Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain: refractive and biometric changes, IOVS, 31 July 2012; 53(8): 5060-5065

17. Bullimore M.A. et al., The risk of microbial keratitis with overnight corneal reshaping lenses, *Optometry and Vision Science*, Sept. 2013; 90(9): 937-944
18. Mountford J.A., The analysis of the change in corneal shape and refractive error induced by accelerated orthokeratology, *ICLC*, 1997; 24: 128-143. Tratto da: van der Worp E., Ruston D., *Orthokeratology: an update*, *Optometry in Practice*, 2006; 7: 47-60
19. Swarbrick H.A., *Orthokeratology review and update*, *Clinical and Experimental Optometry*, May 2006; 89(3): 124-139
20. Jajakumar J., Swarbrick H.A., The effects of age on short-term orthokeratology, *Optometry and Vision Science*, June 2005; 82(6): 505-511
21. Choo J.D. et al., Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study, *Contact Lens & Anterior Eye*, 2008, 31: 29-37
22. Nieto-Bona A. et al., Short-term of overnight orthokeratology on corneal cell morphology and corneal thickness, *Cornea*, June 2011; 30(6): 646-654
23. Nieto-Bona A. et al., Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology, *Current Eye Research*, Oct. 2011; 36(10): 895-904
24. Cheah P.S. et al., Histomorphometric profile of the corneal response to short-term reverse-geometry orthokeratology lens wear in primate corneas. A pilot study, *Cornea*, May 2008; 27(4): 461-470
25. Zhong X. et al., Difference between overnight and long-term wear of orthokeratology contact lenses in corneal contour, thickness, and cell density, *Cornea*, Apr. 2009; 28(3): 271-279
26. Yeh T.N. et al., Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal epithelial permeability and biomechanical properties, *IOVS*, June 2013; 54(6): 3902-3911
27. Matsubara M. et al., Histologic and histochemical changes in rabbit cornea produced by an orthokeratology lens, *Eye & Contact Lens*, Oct. 2004; 30(4): 198-204
28. Swarbrick H.A., Wong G., O' Leary D.J., Corneal response to orthokeratology, *Optometry and Vision Science*, Nov. 1998; 75(11): 791-799
29. Lin M.C. et al., Impact of rigid gas-permeable contact lens extended wear on corneal epithelial barrier function, *IOVS*, Apr. 2002; 43(4): 1019-1024
30. Associazione Italiana di chirurgia della cataratta e refrattiva, *La voce AICCER*, Fabiano Group S.r.l., 2008
31. Alharbi A., La Hood D., Swarbrick H.A., Overnight orthokeratology lens wear can inhibit the central stromal edema response, *IOVS*, July 2005; 46(7): 2334-2340
32. Alharbi A., Swarbrick H.A., The effects of overnight orthokeratology lens wear on corneal thickness, *IOVS*, June 2003; 44(6): 2518-2523
33. Wlodyga R.J., Harris D., *Accelerated orthokeratology techniques and procedures manual*, National Eye Research Foundation, Chicago, 1993; 1-7
34. Gardiner H.K., Leong M.A., Gundel R.E., Quantifying regression with orthokeratology, *Contact Lens Spectrum*, Oct. 2005

Alessandro Piovanelli è nato a Schio (VI) il 24/04/1991.

Diplomatosi presso il Liceo Scientifico F. Corradini nel 2010, si è laureato in Ottica e Optometria presso l'Università degli Studi di Padova nel dicembre 2013.