INTRODUZIONE

La parola LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) equivale ad un acronimo inglese per descrivere una serie di sistemi usati per il trasferimento di energia.

Molte delle applicazioni della luce che esso emette sono sotto gli occhi di tutti apportando enormi vantaggi e trovando spazio in innumerevoli settori, nell'energia, nella fotochimica, nel trattamento dei materiali, nelle telecomunicazioni e in particolare nella chirurgia.

In medicina, infatti, i vantaggi dell'applicazione di tale tecnologia sono stati molteplici: dove la chirurgia tradizionale richiederebbe una degenza in ospedale, ora, invece, è sufficiente un intervento in ambulatorio con una riduzione dei costi sia per lo Stato, in presenza di un'assistenza sanitaria pubblica, sia per il paziente che vede notevolmente ridurre la propria convalescenza ottenendo un vantaggio psicologico ed economico al contempo. Inoltre il laser ha dato la possibilità di intervenire in aree difficilmente raggiungibili con la strumentazione classica, con la possibilità di ridurre infezioni, agendo su un campo più circoscritto; soprattutto nell'Oftalmologia dove l'utilizzo del laser ha avuto un precoce e fiducioso inserimento nella pratica clinica e nella ricerca con un'attenzione particolare per la chirurgia refrattiva, e quindi per la cheratectomia fotorefrattiva (PRK).

La chirurgia refrattiva trova i suoi migliori vantaggi con parametri oculari e ambientali sfavorevoli al migliore utilizzo delle capacità visive del paziente, soprattutto negli elevati vizi di refrazione, o nelle importanti differenze di refrazione tra i due occhi, specie se associate ad intolleranze alle LAC e in alcune attività lavorative dove l'utilizzo di sussidi ottici crea particolari svantaggi.

Il trattamento chirurgico con il laser ad eccimeri è oggi la metodica più precisa per la correzione ottica delle ametropie, anche se fattori estranei alla mano del chirurgo e al laser utilizzato possono interferire con la guarigione e l'esito dell'intervento.

Pertanto sarà importante cercare di analizzare la presenza o meno di problematiche che insorgono nel post-intervento e individuare il rapporto con un eventuale recupero visivo di soggetti anisometropici e ambliopici.

Tutto ciò merita un'attenzione di rilievo per cercare di ottenere in futuro un approccio sempre più affidabile permettendo di estendere il campo d'azione e di precisione di una strumentazione che si preannuncia di fondamentale importanza nella pratica clinica.

Tale spinta si è concretizzata in uno sforzo di notevole portata, tuttora in corso, rivolto alla definizione di strategie di trattamento sempre più perfezionate ed al controllo sempre più accurato dei risultati.

Scopo della presente tesi è l'analisi dei risultati del primo anno di attività condotta tramite il laser ad eccimeri Nidek EC-5000, concentrando l'attenzione sui soggetti anisometropici.

C a p i t o l o I

IL LASER

Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

(Amplificazione della luce mediante emissione stimolata di radiazione)

1.1 – Cenni storici

Numerosissime furono le attività di ricerca che si orientarono, in tutto il mondo, sull'emissione stimolata di radiazione, sia per scopi bellici sia civili, dando origine ad una competizione che vide come protagoniste potenze mondiali come gli Stati Uniti, la Russia e l'Europa, volte ad accaparrarsi per primi i meriti di nuove scoperte che divennero successivamente di fondamentale importanza per l'evoluzione scientifica.

I fondamenti teorici erano già contenuti nella teoria quantistica dell'emissione e dell'assorbimento, pubblicata da A. Einstein nel 1917.

[Fig. 1.a]

Nel 1954, C. H. Townes (fig. 1.a), J. P. Gordon e H. J. Ziegler svilupparono il MASER ad ammoniaca (*Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation* – amplificazione di microonde da emissione stimolata di radiazione –) che è considerato il precursore del laser, il cui funzionamento è però basato sulle microonde; negli anni seguenti tutti i gruppi di ricerca lavorarono in diversi Paesi per estendere gli stessi concetti a lunghezze d'onda più corte, fino al visibile.

Fu solo nel 1960 che si ottenne l'azione LASER nel rubino da Theodore Harold Maiman (fig. 1.b), e in seguito da A. Javan negli

U.S.A. e da N. G. Basov nell'URSS, che realizzarono pressoché contemporaneamente il laser a gas elio-neo.

[Fig. 1.b]

Le prime applicazioni pratiche si ebbero nell'ambito delle ricerche sugli orologi atomici in campo militare. Il laser viene subito impiegato nei telemetri e nei dispositivi di puntamento dei cannoni dei carri armati, in sostituzione dei classici sistemi ottici e a raggi infrarossi.

Durante il conflitto nel Vietnam compaiono per la prima volta bombe guidate da fasci laser utilizzate dagli Stati Uniti per i bombardamenti aerei. Questa tecnica è stata in seguito perfezionata; in questi ultimi anni sono state costruite le cosiddette "bombe intelligenti", capaci, tramite guida laser, di autopuntare e seguire un bersaglio.

1.2 – Il primo laser in chirurgia

La pratica medica è uno dei più interessanti campi di sviluppo del laser, ed una delle prime applicazioni si ottenne proprio in oftalmologia.

Nei primi anni cinquanta, ancor prima del laser, furono sviluppati dei fotocoagulatori per la retina sfruttando la luce da una lampada ad arco allo xenon, con lo scopo di ottenere lesioni simili a quelle osservate dopo l’esposizione della retina al sole. La tecnica ebbe successo e preparò i medici ad usare il laser, inizialmente il rubino e poi l’argon e in qualche caso i diodi.

I primi interventi erano destinati ai distacchi di retina, eseguendo delle bruciature che attaccavano la retina, prevenendo il distacco.

Uno dei pionieri nel campo dell'oftalmologia laser fu l'americano Francis A. L'Esperance jr. che per primo utilizzò l'argon dopo aver sperimentato con laser a rubino, intuendo che un'emissione nelle lunghezze d'onda del blu-verde sarebbe stata molto più adatta. Così si diede presto da fare per procurarsi un laser ad argon. Una volta ottenuto intraprese la sua prima sperimentazione su una ragazza per eliminare una membrana che copriva la pupilla dell'occhio. L'intervento riuscì perfettamente. Era il 14 febbraio 1968.

Da qui si aprirono le porte ad una serie di approcci teorici e pratici sulle possibili attitudini del laser in medicina, che ancora oggi trova un ruolo d'estremo interesse nella pratica clinica e nella ricerca.

1.3 - Funzionamento del laser

Il LASER è definito come un dispositivo per la generazione di fasci di luce coerente di lunghezza d'onda ben definita (alta monocromaticità) e di alta radianza, che utilizza fenomeni atomici di amplificazione della radiazione attraverso il principio dell'emissione stimolata: vengono emessi fotoni da parte di atomi eccitati.

Un atomo può passare dallo stato fondamentale, corrispondente ad un dato livello di energia, ad uno stato eccitato, corrispondente ad un livello di energia maggiore, assorbendo un fotone di *frequenza* pari alla differenza di energia tra i due livelli sulla costante di Planck:

$$\nu = \frac{\Delta E}{h}$$

v = frequenza

ΔE = differenza di energia tra i due livelli

h = costante di Planck ($6{,}624 * 10^{-27}$ erg sec)

Lo stato eccitato non è stabile e l'atomo può tornare spontaneamente al livello fondamentale emettendo un fotone di energia pari a quella richiesta per portarsi allo stato eccitato: si ha in tal caso emissione spontanea. L'emissione spontanea da parte di diversi atomi di una sostanza è casuale, quindi i fotoni emessi dopo non hanno alcuna relazione di fase tra loro, vengono quindi definiti *incoerenti*.

Invece, se su un atomo allo stato eccitato incide un fotone di frequenza opportuna, l'atomo si diseccita cedendo la sua energia sotto forma di fotone avente la stessa frequenza e la stessa fase di quello incidente, ossia *coerente* con esso: si ha così un processo nel quale l'atomo libera, per emissione stimolata, un fotone la cui energia si somma a quella del fotone incidente. In condizioni di equilibrio termico, in una sostanza, il numero di atomi che si trova allo stato fondamentale è superiore a quello degli atomi allo stato eccitato, quindi l'assorbimento di fotoni prevale sull'emissione stimolata; se però si provoca la cosiddetta inversione della popolazione, vale a dire si fa in modo che gli atomi allo stato eccitato siano più numerosi di quelli allo stato fondamentale, si ha prevalenza dell'emissione stimolata sull'assorbimento. Il processo con cui si attua tale inversione prende il nome di *pompaggio*.

Oltre al sistema di pompaggio, gli altri elementi fondamentali di un laser sono il *mezzo attivo*, che rappresenta il mezzo che produce luce laser, e la *cavità ottica*.

Poiché la transizione laser si verifica tra livelli di energia ben definiti, la corrispondente lunghezza d'onda della radiazione emessa è altrettanto ben definita, presentando un'alta monocromaticità.

La *lunghezza d'onda* è quindi il rapporto tra la velocità della luce e la sua frequenza:

$$\lambda = \frac{hc}{\Delta E}$$

λ = lunghezza d'onda

Δ*E* **=** differenza di energia tra i due livelli

h **=** costante di Planck (6,624 * 10^{-27} erg sec)

c = velocità della luce nel vuoto (3*10^{8} m/s)

Sono dovute alla presenza della cavità ottica anche altre due importanti proprietà delle sorgenti laser: la coerenza spaziale e la collimazione. La coerenza spaziale è la proprietà della luce laser per la quale le differenti parti del fascio laser possono produrre fenomeni di interferenza tra loro, ciò che non è possibile con sorgenti ottiche tradizionali. La coerenza spaziale implica anche la proprietà di collimazione, in quanto il fascio laser si propaga con una divergenza angolare (allargamento) determinata soltanto dalla diffrazione, quantitativamente molto piccola. Ne consegue che la radianza di una sorgente laser è relativamente elevata, anche se la potenza radiante è modesta. Numerosi materiali, in vari stati di aggregazione, possiedono livelli energetici adatti a manifestare un'inversione di popolazione dei livelli, quando sono opportunamente eccitati.

Il meccanismo di eccitazione di un laser a gas, come per esempio quello ad elio-neo, è una scarica elettrica nel gas che produce la ionizzazione dell'elio. Da questo l'eccitazione è trasferita per collisione al neo. Per eccitazione indiretta tramite l'elio si ottiene l'azione laser anche in numerosi vapori metallici.

Capitolo 2

Il laser in oftalmologia

2.1 - L'impiego del laser in oftalmologia

L'utilizzo della tecnologia laser in oftalmologia trova un diffuso impiego sia nelle procedure diagnostiche sia nelle applicazioni terapeutiche di molte affezioni oculari.

In ambito terapeutico le varie tipologie di laser sono suddivise secondo le caratteristiche e i parametri che vengono analizzati.

Una prima classificazione è legata al materiale utilizzato come fonte del raggio:

1) Laser a gas:
   a) *Ionici*:Argon[488-514nm],Krypton[520-647nm],Argon Fluoruro[193nm];
   b) *Ad atomi neutri:* elio-neon;
   c) *Molecolari:* CO2.
2) Laser solidi. Nd-YAG [1064 nm], Nd-YAG a frequenza duplicata [532 nm], Er-YAG.
3) Laser liquidi.
4) Dye laser: utilizzano coloranti organici con differenti lunghezze d'onda.
5) Laser a diodo semiconduttore.

In base alle proprietà dell'interazione radiazione-tessuto, si classificano in:

I. **Laser ad effetto termico**

Si parla di effetto termico, quando l'assorbimento della radiazione nel tessuto biologico è seguito da una forte conversione dell'energia elettromagnetica in calore, con conseguente aumento della temperatura nelle vicinanze della zona di impatto.

Le alterazioni che si producono nei tessuti variano in base alla temperatura raggiunta.

A 45° si verifica un processo di restringimento del tessuto.

A 60° si ottiene il fenomeno della coagulazione tissutale. Le proteine costituenti le cellule si denaturano.

Sopra i 100° si provoca la vaporizzazione dell'acqua contenute nel tessuto.

II. **Laser ad effetto fotomeccanico**

L'effetto di questi tipi di laser è quello di creare, durante la prima parte dell'impulso, un microplasma che assorbe l'energia della rimanente parte dell'impulso.

III. **Laser ad effetto fotochimico. (effetto fotodinamico e fotoablativo)**

Alla base dell'effetto fotochimico vi è l'assorbimento di una o più lunghezze d'onda da parte di sostanze biochimiche con due fondamentali conseguenze:

a) *Azione fotodinamica*. Si ottiene un danno della cellula in cui è contenuta una sostanza fotosensibile (fluoresceina, tetraciclina) iniettata nell'organismo e trattenuta in specifici gruppi cellulari, una volta che quest'ultima sia stata attivata da una sorgente luminosa.

b) *Azione fotoablativa*. Una vera e propria fotodissociazione molecolare. Consiste nella rottura di legami molecolari causati dall'assorbimento dei fotoni di radiazione ultravioletta inferiore ai 360 nm. L'energia dei fotoni incidenti è talmente elevata da riuscire a rompere i legami fra le molecole e ad espellere dal tessuto frammenti di molecole a velocità molto elevata (fotoablazione). Attualmente quest'effetto si ottiene con il laser a eccimeri Argon Fluoruro (ArF) che emette a 193 nm.

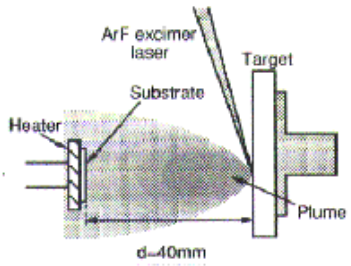
2.2 - Processo fotoablativo

Negli interventi di PRK viene sfruttato il processo fotoablativo per modificare il raggio di curvatura della cornea e, di conseguenza, il suo potere diottrico.

Il *mezzo attivo* è una miscela gassosa di un alogeno e un gas nobile. L'eccitazione della miscela con una scarica elettrica produce l'eccitazione del gas nobile e la susseguente formazione di una molecola di alogenuro di gas nobile (excited dimer = "excimer"), che risulta instabile: nella diseccitazione, radiativa, la molecola emette radiazione UV e si scinde nei componenti atomici di partenza. Le coppie possono ripetersi, quindi è possibile ottenere emissione laser in regime impulsato. Le coppie alogeno-gas nobile più note sono: ArF [193 nm], KrF [249 nm], XeCl [308 nm].

Il *sistema di pompaggio* è effettuato tramite scarica elettrica in una miscela gassosa a pressione prossima a quella atmosferica. L'instaurarsi di una scarica omogenea tra gli elettrodi (in modo da avere un'efficiente azione laser in tutto il volume del gas) a pressione elevata richiede un accurato schema di preionizzazione del gas e di sagomatura degli elettrodi. La scarica è impulsata e il tempo di salita deve essere molto breve in modo da accumulare nel livello superiore un numero elevato di molecole, senza che il decadimento spontaneo riduca troppo questo valore. La scarica avviene, perciò, perpendicolarmente all'asse della cavità ottica del laser, in modo da ridurre la separazione tra gli elettrodi ed il tempo di salita della scarica.

I sistemi per applicazioni mediche sono dotati di dispositivi di trasporto della radiazione laser a specchi o a fibra ottica. Le energie laser tipicamente disponibili nei sistemi medicali commerciali sono di circa 100 mJ per impulso, con durata di impulso di circa 50 ns.



[Fig. 2.a]

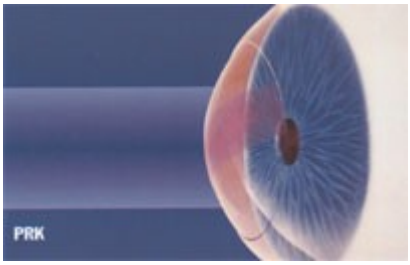
I laser a *eccimeri* sono eccellenti dispositivi per produrre la fotoablazione controllata dei tessuti biologici, con danno termico mini-

mo alle zone circostanti l'area focale. Nessun altro laser produce oggi danni termici così ridotti a parità di risultato clinico desiderato.

Cheratectomia fotorefrattiva (PRK)

Nell'ambito della chirurgia corneale refrattiva la grande innovazione del laser ad eccimeri è la possibilità di eseguire una fotocheratectomia refrattiva (PRK), che consente di correggere le ametropie modellando la superficie corneale, modificandone il potere diottrico. In pratica con questa tecnica si ablano porzioni concentriche di stroma corneale, così da modificarne lo spessore e, di conseguenza, il potere refrattivo.

Vengono impostati i parametri operatori (diottrie da correggere, diametro della zona ottica) e in seguito effettuato il trattamento con l'ausilio di un computer per il controllo dell'emissione del raggio laser. Un diaframma che, a seconda del tipo di laser, si apre o si chiude progressivamente porta al modellamento della superficie corneale e consente una maggiore esposizione, quindi fotoablazione, della parte centrale della cornea, mentre le parti periferiche sono progressivamente meno assottigliate.



[Fig. 2.b]

Al termine della fotoablazione, la parte centrale della cornea risulta maggiormente ridotta in spessore rispetto alla periferia, cosa

che comporta un aumento del raggio di curvatura corneale, con riduzione del potere refrattivo. Maggiore è l'entità della correzione, maggiore risulta essere la profondità di trattamento.

Cheratectomia Fototerapeutica (PTK)

Accanto alla PRK, un'altra innovazione della chirurgia con laser ad eccimeri è rappresentata dalla fotocheratectomia terapeutica (PTK). La PTK consiste nell'asportare gli strati superficiali dello stroma, alterati da processi infiammatori, degenerativi e cicatriziali che ne diminuiscono la trasparenza o la regolarità. In questo caso il trattamento, simile tecnicamente alla PRK, non modifica, se non secondariamente, il diottro corneale, in quanto l'area di esposizione della superficie corneale stessa rimane costante ed il laser effettua un'ablazione omogenea.

C a p i t o l o 3

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE E FOLLOW UP

3.1 – Selezione dei pazienti idonei

La selezione preoperatoria di pazienti candidati alla correzione chirurgica dei difetti di refrazione verte su due distinti e paralleli fronti di esame clinico: da un lato, la valutazione strettamente ottico-refrattiva, dall'altro la definizione del quadro motosensoriale.

Analogamente a qualsiasi tipo di chirurgia, la chirurgia cheratorefrattiva fonda le basi della propria efficacia e sicurezza su una scrupolosa raccolta anamnestica sistemica e oculare e su un altrettanto accurato esame obiettivo. Molti pazienti non possono infatti essere considerati candidati idonei e debbono essere definitivamente scartati a causa di patologie locali e/o sistemiche.

A tal proposito è essenziale delineare controindicazioni alla chirurgia refrattiva, suddividendole in *controindicazioni sistemiche* e *oftalmiche*.

Le sistemiche sono:

1. *Gravidanza, allattamento, e gravidanza prevista entro 1 anno:*
   - Possibili fluttuazioni refrattive durante gravidanza e allattamento;
   - possibili cambiamenti del film lacrimale durante la gestazione;
   - alterazioni dei processi riparativi tissutali;
   - possibile controindicazione di farmaci per uso topico o sistemico.

2. *Uso di contraccettivi orali:*
    - modificazione del film lacrimale;
    - possibili shift miotici.

3. *Malattie Immunologiche.*
    - patologie autoimmunitarie;
    - patologie del connettivo, poiché spesso associate a secchezza oculare e alterata cicatrizzazione;
    - tireopatie ed orbitopatie relative, per la frequente presenza di una alterazione del film lacrimale ed un eventuale esposizione della superficie anteriore;
    - Immunodeficienza per l'elevato rischio di infezioni postoperatorie;
    - diatesi cheloidea.

4. *Diabete:*
    - variazioni della idratazione stromale Interferenza nei processi riparativi epiteliali e stremali;
    - catarattogenesi precoce;
    - immunodepressione.

5. *Anomalie del bordo palpebrale che possono causare una eccessiva esposizione della superficie anteriore.*

6. *Assunzione di farmaci sistemici che possono determinare una dislacrimia:*

    - betabloccanti locali e sistemici;
    - benzodiazepine;

- antidepressivi;
- isotreonina (farmaco per l'acne);
- neurolettici e cortisonici (se usati cronicamente).

Le principali controindicazioni oftalmiche alla chirurgia refrattiva comprendono le malattie della superficie oculare:

1. cheratocongiuntivite secca;
2. cheratite da esposizione;
3. anomalie palpebrali o orbitarie che determinano una esposizione del bulbo;
4. blefarite;
5. cheratite erpetica in atto o pregressa (specialmente negli ultimi 6 mesi);
6. glaucoma;
7. anomalie corneali (cheratocono,chetratoglobo, distrofia marginale pellucida);
8. pregresso intervento chirurgico interessante la zona ottica;
9. uveite;
10. retinopatia diabetica;
11. malattie retiniche progressive.

Risulta indispensabile pertanto, eseguire una corretta ed accurata anamnesi date le numerose complicanze implicate nei disordini della superficie anteriore. Questa sarà mirata ad individuare la presenza di queste patologie, l'assunzione di determinati farmaci o la controindicazioni ad assumerne alcuni, l'uso di contraccettivi orali

o un'eventuale gravidanza, la tendenza ad anomalie nelle cicatrizzazioni delle ferite ed infine l'abitudine all'uso di lenti a contatto. Tutte complicazioni che potrebbero interferire nel decorso post-operatorio. Una delle principali motivazioni che spinge i pazienti ad affrontare un intervento di chirurgia refrattiva è l'intolleranza sviluppata negli anni alle lenti a contatto; questa situazione, dovuta ad una cattiva o scarsa lacrimazione, risulta essere molto frequente e rappresenta un elemento importantissimo nei processi riparativi postoperatori; in tali situazioni occorrerà dunque osservare con particolare attenzione lo stato della cornea, del bordo palpebrale e valutare attentamente i test relativi alla lacrimazione. Non ultimo argomento da approfondire è la motivazione che ha portato il paziente ad indirizzarsi a tale procedura chirurgica. Infatti spesso la causa della non soddisfazione dei pazienti che si sono sottoposti a tale tipo di chirurgia è una cattiva informazione preliminare. Occorre capire cosa il paziente spera di ottenere da tale intervento ed informarlo delle eventuali possibilità di non ottenimento di certi risultati.

3.2 Valutazione obiettiva.

Test non invasivi:

- Acuità visiva per lontano con e senza correzione;
- Acuità visiva per vicino con e senza correzione;
- Valutazione bordi palpebrali ed esposizione del bulbo;
- Sensibilità al contrasto;
- Valutazione della visione stereoscopica, della dominanza oculare, della motilità estrinseca;
- Pupillometria cinetica meso-scotopica;
- Cheratometria;
- Topografia corneale.

Test Invasivi

- Test di Schirmer;
- BUT;
- Refrazione in cicloplegia (con uso di ciclopentolato 0,5% + tropicamide 1%);
- Ecobiometria;
- Pachimetria;
- Microscopia confocale/OCT corneale;
- Tonometria;
- Esame del fundus.

Si tratta di indagini di estrema importanza a scopo di verificare la presenza o meno di condizioni cliniche sfavorevoli come:

- Cheratocono subclinico;
- Sindrome da warpage corneale;
- Astigmatismo irregolare;
- Stabilità della refrazione;
- Differenza fra refrazione soggettiva e cicloplegica;
- Trasparenza e regolarità dei mezzi diottrici;
- Curvature corneali di base.

E' importante ricordare che per una corretta valutazione preoperatoria occorre sospendere l'uso di LAC morbide per almeno 2 settimane e quello di LAC rigide per almeno 1 settimana ogni anno di uso.

Si può quindi schematizzare un iter da seguire nella selezione preoperatoria e dell'indicazione chirurgica individuando tre aspetti principali:

1. le caratteristiche anatomiche e fisiopatologiche della superficie oculare e del segmento anteriore;
2. il profilo di guarigione corneale individuale;
3. la refrazione preoperatoria e la correzione impostata.

1. Caratteristiche anatomiche e fisiopatologiche della superficie oculare e del segmento anteriore

Lo scopo della cheratectomia fotorefrattiva è quello di modificare la curvatura corneale nel modo meno invasivo possibile al fine di raggiungere la situazione refrattiva desiderata per il singolo paziente. I confini sono rappresentati:

- dalla "qualità" preoperatoria del sistema della superficie oculare (cioè del complesso epitelio corneale, epitelio limbare, congiuntiva bulbare, congiuntiva tarsale e film lacrimale);
- dalla curvatura della zona ottica centrale e della periferia corneale;
- dallo spessore della cornea; dalla curvatura della faccia posteriore della cornea;
- dalla profondità della camera anteriore;
- dal diametro pupillare.

Se la superficie oculare anteriore presenta caratteristiche "normali", cioè è priva di qualsiasi fattore irritativo endogeno o esogeno, si dovranno analizzare altre caratteristiche più strettamente geometriche del segmento anteriore. In realtà, è opportuno ricordare le modificazioni fisiopatologiche che intervengono nell'omeostasi corneale del portatore di lenti a contatto, per immaginare come una superficie oculare "ideale" non sia di frequente riscontro. Tuttavia, la

larga maggioranza dei candidati alla chirurgia refrattiva presenta condizioni corneo-congiuntivali accettabili ai fini chirurgici. Resta da valutare, per una data correzione impostata, quanto spessore si ha a disposizione per modellare un nuovo diottro che conservi al massimo grado possibile le caratteristiche di qualità ottica, eccentricità e profilo della cornea nativa.

Agli inizi dell'impiego del laser ad eccimeri il limite superiore alla ablazione refrattiva era essenzialmente rappresentato dalla ampiezza della zona ottica raggiungibile, che nei laser di prima generazione era limitata ad un massimo di 5 mm. La qualità ottica del diottro risultante dalla fotoablazione era assai scadente anche limitando l'approccio alle sole ametropie sferiche, ma la profondità di ablazione raramente raggiungeva limiti potenzialmente dannosi per l'omeostasi corneale. I trattamenti ipermetropici erano impossibili. Con l'avvento delle prime cavità a 7 mm iniziarono le prime sperimentazioni sulla H-PRK (cheratectomia fotorefrattiva ipermetropica), con risultati -pubblicati per primo da Dausch e coll. nel 1996, Vinciguerra nel 1997 e dal nostro gruppo nel 1997- decisamente inferiori a quelli delle attuali apparecchiature con zone di ablazione fino a 9-10 mm ed oltre.

Trovato il miglior compromesso fra ampiezza della zona ottica e profondità di ablazione, si è ritenuto per qualche tempo che l'indicazione chirurgica fosse compiutamente definita. In realtà non è così. Ad esempio, una zona ottica pur essendo adeguatamente ampia non potrà evitare la comparsa di aloni in visione mesopica se il diametro pupillare mesopico supera i 5,5 mm, evenienza non rara, come è noto specialmente nelle iridi chiare. Inoltre, anche in presenza di un diametro pupillare mesopico intorno ai 4,5 mm, potranno verificarsi aberrazioni sferiche dei raggi parassiali in occhi con profondità della camera anteriore ai limiti superiori (3.9-4,3 mm). Infine, una

zona ottica ampia ad esempio 5 mm, raccordata alla periferia con una zona di transizione di 2 o più mm, generata in una cornea con forte asfericità preoperatoria nella quale la zona prepupillare sferica sia inferiore alle 43 D di curvatura ed abbia un diametro topografico contenuto entro i 4,5 - 5 mm, può indurre una anisodiottricità della cornea nella zona compresa entro i 5 ed i 7 mm, ancor più marcata di quanto non ci si aspetterebbe da un calcolo strettamente teorico. Tali modificazioni possono talora generare un incremento eccessivo delle aberrazioni di ordine superiore (coma, trifoglio, aberrazione sferica) che qualsiasi procedura cheratorefrattiva tende, per sua natura, ad introdurre nel diottro oculare. La qualità "*geometrica*" del nuovo diottro fotoablato può quindi apparire ottimale e l'acuità visiva fotopica essere parimenti soddisfacente, ma quella meso-scotopica peggiorare. Si tratta quindi di contenere tale incremento entro i limiti fisiologici.

Tutti i fattori fisiopatologici e geometrici sopra ricordati devono entrare a far parte del processo decisionale complessivo che conduce alla definizione dell'indicazione chirurgica.

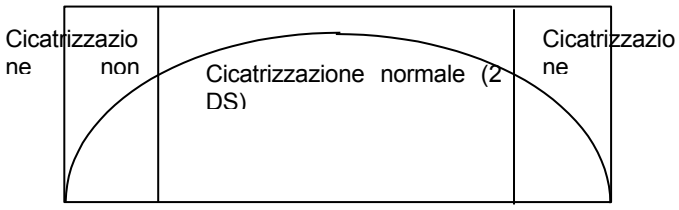
2. Profilo di guarigione corneale

La prevedibilità e la stabilità della correzione refrattiva con laser ad eccimeri hanno raggiunto standard elevati. Tuttavia, fenomeni di regressione refrattiva e di anomala guarigione corneale (formazione di haze stromale, erosioni epiteliali recidivanti) sono ancora osservabili, pur con frequenza decrescente.

Esistono evidenze sperimentali a favore di una tendenza alla proliferazione fibroblastica con produzione anomala di collagene di tipo III e IV e/o deposizione di matrice extracellulare da parte dei cheratociti stromali delle cornee sottoposte a PRK (o anche a semplice disepitelizzazione meccanica). Anche l'epitelio delle zone sotto-

poste a scraping meccanico e/o fotoablazione manifesta una tipica tendenza alla iperplasia. Entrambe le attività, responsabili della formazione di haze e di regressione refrattiva, sono mediate da fattori di crescita e molecole di messaggio come IL-1a, EGF, HGF, TNF-β, la cui espressione in risposta all'insulto meccanico epiteliale è sotto controllo genetico, oltre ad essere modulata da fattori quali le caratteristiche del film lacrimale, la regolarità della superficie di ablazione-disepitelizzazione e le caratteristiche fisiche di emissione dell'energia del laser ad eccimeri. La risposta all'insulto meccanico rappresentato dal taglio lamellare della LASIK si esplica prevalentemente a livello epiteliale. La regressione refrattiva post-LASIK è causata essenzialmente da una proliferazione dell'epitelio corneale di tipo centripeto, mentre i fenomeni stromali, spesso difficilmente localizzabili anche istologicamente, sono di norma confinati alla regione della cerniera.

Non abbiamo ancora a disposizione un test sierologico che possa identificare preoperatoriamente gli individui nei quali la tendenza alla proliferazione fibroblastica e/o epiteliale sia presente. Alcune recenti esperienze volte a quantificare l'espressione intracellulare di EGF tramite amplificazione genomica con PCR hanno però segnato un passo importante in tale direzione. Nel frattempo, risulta clinicamente utile indirizzare l'indagine anamnestica e l'esame obiettivo alla determinazione, pur approssimativa, della posizione del singolo paziente nell'ambito della curva a campana di Machat:



[Fig. 3.a] Campana di Machat

Fattori come l'età, la razza, l'entità della correzione impostata, le caratteristiche del laser, possono giocare ciascuna un ruolo diverso a parità degli altri fattori, da paziente a paziente, in ragione del diverso profilo genotipico e fenotipico di guarigione tissutale che rimane, per adesso, l'unica variabile indipendente identificabile.

3. Refrazione preoperatoria e correzione impostata.

Come accennato sopra, il fattore che limita in modo più decisivo, dal punto di vista strettamente fisico-geometrico, l'entità della correzione diottrica raggiungibile in ciascuna cornea, è rappresentato sostanzialmente dal diametro della zona ottica centrale efficace nel suo rapporto all'ampiezza della zona ottica di transizione, all'entità della correzione desiderata ed ai valori cheratometrici di base.

I laser di IV e V generazione oggi disponibili sono in grado di eseguire ablazioni asferiche (che non seguono quindi la legge di Munnerlyn) che minimizzano gli effetti catadiottrici marginali che si generano in corrispondenza dei due flessi corrispondenti alle diverse zone di ablazione su ciascun meridiano. E' quindi possibile limitare la profondità di ablazione e generare un profilo di raccordo più omogeneo fra zona ablata e periferia corneale. I calcoli teorici sono quindi parzialmente superati ma l'architettura del segmento anteriore del diottro oculare continua ad imporre limiti precisi alle procedure fotoablative di rimodellamento della curvatura corneale anteriore, destinati a ridefinire, in futuro, i limiti ottimali di trattamento e quindi le indicazioni chirurgiche.

In generale si può quindi sintetizzare quanto precedentemente esposto riguardo alla selezione preoperatoria dei pazienti dal punto di vista ottico-refrattivo nei seguenti termini: l'indicazione chirurgica all'intervento deve essere posta sulla base dell'esclusione di patologie della superficie oculare anteriore e della cornea, sulla scorta

di precisi rilievi geometrici del segmento anteriore del diottro oculare ed entro limiti che garantiscano non soltanto la correzione nominale di una certa ametropia, ma piuttosto il rimodellamento di un diottro corneale in grado di generare, per quanto possibile, immagini retiniche di qualità almeno pari a quelle native sotto la miglior compensazione ottica, in tutte le condizioni di illuminazione.

Dal punto di vista strettamente temporale, la regola prevede che la refrazione sia stabile da almeno 18 mesi; si preferisce operare pazienti maggiorenni, ma in realtà, si sta progressivamente affermando la tendenza ad abbassare l'età minima all'intervento, come vedremo discutendo i risultati della nostra esperienza clinica. Le casistiche sono per adesso limitate, ma i risultati visivi appaiono incoraggianti.

3.3 Ruolo dell'Ortottista-Assistente in Oftalmologia

Nella valutazione di una efficace attività di supporto diagnostico strumentale, bisogna tener presente che la qualità del risultato dipende molto anche dalla continuità del follow up e dall'idonea formazione di chi si propone ad intraprendere queste delicate fasi che vanno dal periodo pre-operatorio al post-operatorio.

È necessario, pertanto, che la figura dell'Ortottista vada ad integrarsi professionalmente nel quadro di assistenza pre-operatoria, intraoperatoria e post-operatoria con adeguate capacità e conoscenze di tutte le corrette procedure di tale attività.

3.4 L’anisometropia

L’analisi di questo studio si è concentrata sui soggetti che presentavano una situazione nella quale la funzione visiva dei due occhi di un soggetto mostravano una marcata differenza di acuità visiva.

È possibile avere diverse condizioni e gradi di entità nell’anisometropia:

- lieve, con una differenze inferiore ad 1,5 D;
- moderata, quando la differenza è compresa tra 1,5 e 3 D;
- elevata, con una differenza superiore alle 3D.

Le varie condizioni che si possono riscontrare nella valutazione di questi soggetti sono:

- un occhio normale e l‘altro miope o ipermetrope;
- entrambi miopi;
- entrambi ipermetropi;
- uno miope e l’altro ipermetrope (antimetropia).

Tutte con la possibilità di essere associate alla presenza di una componente astigmatica.

Quando la differenza refrattiva inizia ad essere di considerevole importanza, il diverso potere delle lenti su occhiale provoca la percezione di immagini di dimensione discordante sui due occhi e

quindi stimola in modo dissonante l'accomodazione provocando evidenti problemi nella visione binoculare.

Quando questa problematica sfocia in una condizione patologica si ha l'insorgenza di una serie di complicanze come l'ambliopia e lo strabismo, dovute al fatto che il cervello giudica le immagini che giungono dai due occhi alla corteccia visiva: quella peggiore viene eliminata per favorire la percezione dell'immagine più nitida, definita e chiara fornita dall'occhio meno deficitario.

Un'idonea correzione di tale disturbo avviene per mezzo di lenti a contatto quando il soggetto non riesce a tollerare una differenza di correzione tra i due occhi di 2-3 D, in quanto la correzione totale dell'anisometropia spesso provoca affaticamento e visione confusa, sdoppiata con l'insorgenza di mal di testa e senza permettere la giusta percezione dello spazio e della profondità.

Quando nemmeno le lenti a contatto vengono tollerate dal paziente o non possono compensare il difetto, è proprio la chirurgia refrattiva a diventare l'indicazione migliore per evitare i disturbi di tale condizione.

C a p i t o l o 4

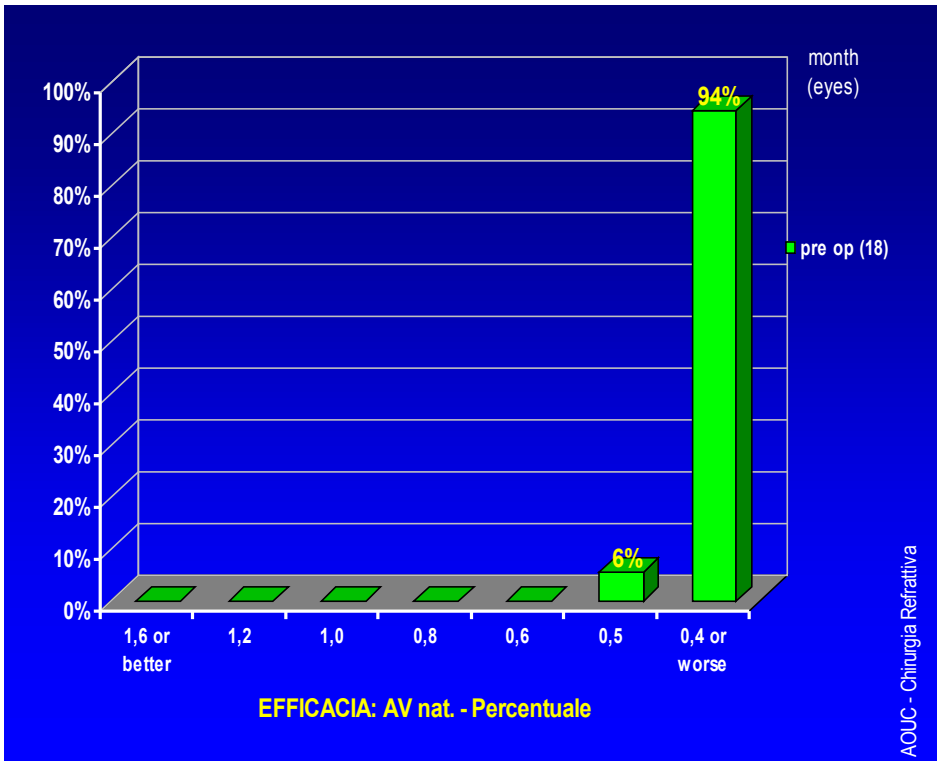
ESPERIENZA DEL PRIMO ANNO DI ATTIVITA' CON IL SISTEMA NIDEK EC-5000 PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CAREGGI

4.1 Casistica

Fra il Luglio 2004 ed il Marzo 2006 sono stati valutati 515 pazienti in primo accesso; di questi, 353 sono stati valutati in secondo livello; di questi, sono stati sottoposti a PRK primaria 423 occhi e PRK dopo precedente PRK eseguita in altra sede 2 occhi.

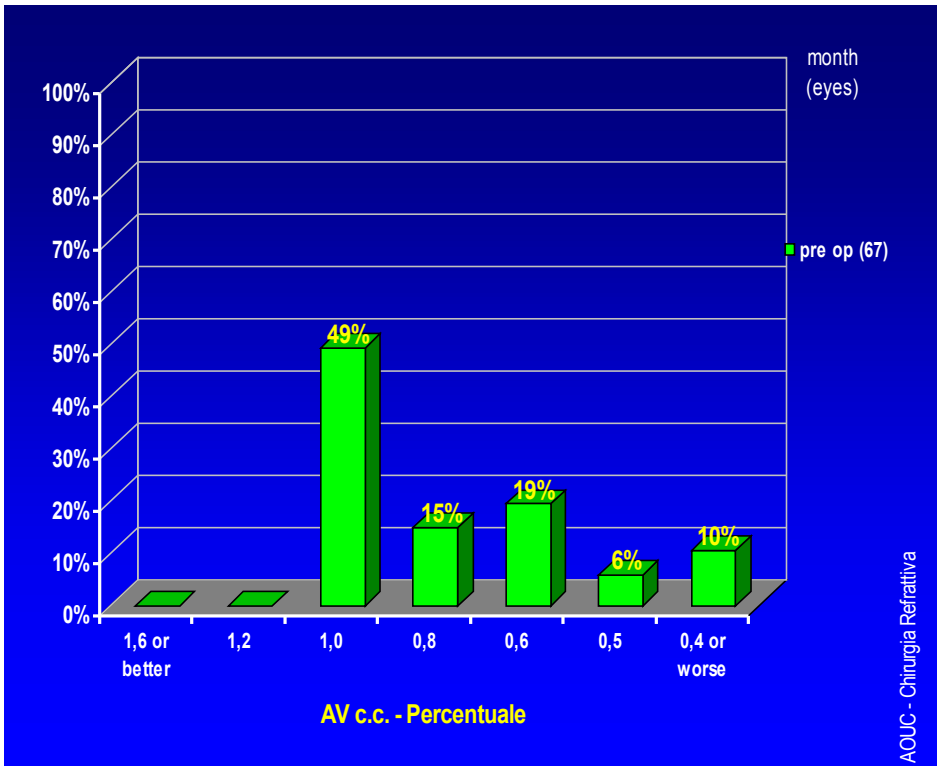
Il nostro lavoro si è concentrato sulla valutazione dei soggetti che presentavano un'anisometropia. Questi dati sono relativi a PRK primarie eseguite su 131 occhi di 67 pazienti. Di questi, 28 (41,8%) erano maschi, 35 (52,2%) femmine che presentavano una anisometropia pari o superiore a 1,50 D (ES). L'età media all'intervento era di 41 (range: 18-76) anni. L'equivamente sferico (ES) preoperatorio medio era di -7,13 ± 5, 17 (media ± 1 DS; range da -22.00 a +9.05) D. L'astigmatismo refrattivo medio preoperatorio era –1,48 ± 1,84 (da -7.25 a +4.50) Dcyl.

L'acuità visiva naturale di risoluzione ad elevato contrasto per distanza (UnVA, *unaided visual acuity*) dell'occhio peggiore era pari od inferiore a 5/10 nel 100% dei casi [Grafico 4.a].



[Grafico 4.a]

L'acuità visiva con la miglior correzione a tempiale (BSCVA, *best spectacle-corrected visual acuity*) dell'occhio peggiore non superava gli 8/10 nel 51% dei casi. All'interno di tale casistica il 17% dell'occhio migliore non superava gli 8/10 con correzione [Grafico 4.b].



[Grafico 4.b]

4.2 Materiali e metodi

Tutti gli occhi sono stati sottoposti ad intervento di cheratectomia fotorefrattiva con Nidek Ec-5000. Gli interventi sono stati eseguiti da 5 diversi chirurghi. 200 occhi dei 229 operati dallo stesso chirurgo, sono stati sottoposti alla variante LASEK.

Tutti i pazienti (o i loro genitori/tutori/esercenti la patria potestà) sono stati adeguatamente istruiti circa le procedure preoperatorie e l'intervento. Il consenso informato è stato ottenuto preventivamente all'intervento in tutti i casi. La preparazione preoperatoria domiciliare ha previsto le seguenti medicazioni: antibiotico in collirio monodose per 3 giorni prima dell'intervento, sostituto lacrimale mo-

nodose e supplementazione dietetica di aminoacidi per una settimana prima dell'intervento.

L'anestesia praticata è stata topica, mediante instillazione di Benoxinato 0,4% coll monodose per 3 volte in 10' prima dell'intervento nell'occhio/i da trattare, 1 volta nel controlaterale (nel caso di interventi monolaterali; il secondo occhio è stato trattato 7 o 14 giorni dopo il primo). Il trattamento è stato bilaterale simultaneo in 172 casi (344 occhi).

Le procedure di avviamento, verifica e calibrazione dello strumento sono state effettuate da operatori della Ditta fornitrice nei primi 279 occhi, dal sottoscritto nei 100 successivi, in seguito all'ottenimento della certificazione come key-operator del Nidek EC-5000.

Durante le sedute, la calibrazione della fluenza di trattamento è stata eseguita, indipendentemente dai parametri di stabilità indicati dal software di gestione del laser, ogni 6 occhi (oltre a quella di inizio seduta).

Prima del trattamento su ciascun occhio, sull'occhio adelfo veniva applicato uno schermo traslucido. Tutti i trattamenti, senza eccezioni sono stati eseguiti sotto guida eye-tracking.

La disepitelizzazione è stata manuale pura nei primi 3 casi circa. Successivamente tutti i trattamenti, salvo singole eccezioni, sono stati eseguiti previa alcoolizzazione epiteliale (soluzione acquosa al 20% di alcool 90%) con un diametro di 9 mm. 200 occhi dei 229 operati dallo stesso chirurgo, sono stati sottoposti alla variante LASEK con ribaltamento del flap epiteliale verso il limbus superiore, anche nei casi di disepitelizzazioni superiori a 8 mm di diametro.

Tutti i trattamenti sono stati impostati per ottenere spessori di tessuto non ablato pari o superiori a 400 μm (epitelio compreso) misurati in pachimetria ultrasonica. Compatibilmente con tale vincolo, i trattamenti miopici e miopico-astigmatici sono stati eseguiti con zone ottiche da 6 mm con transizione ad 8 mm nei casi con componente sferica pari od inferiore a -5.00 D. Per refrazioni superiori (sono stati eseguiti trattamenti fino ad un massimo di -12.50 D – ES) sono stati impostati trattamenti multi-stage con zone ottiche quasi sempre pari o superiori a 5 mm. Il protocollo di trattamento più frequente per i difetti superiori alle 5 diottrie è stato il seguente: -3.00 sf in z.o. da 5 mm con transizione a 7; -3.00 in 5.5 mm con transizione a 7.5; il restante in 6 mm con transizione fino ad 8. Casi nei quali il diametro teorico della zona ottica più stretta programmata avrebbe dovuto essere inferiore al diametro pupillare mesopico per garantire il rispetto del vincolo pachimetrico di 400 μm sono stati esclusi dal trattamento e consigliati sulle possibili alternative. La pachimetria preoperatoria media è risultata pari a 563,40 ± 37,25 (range: -XXX) μm.

A fine trattamento tutti gli occhi sono stati medicati come segue: diclofenac coll monodose, netilmicina coll, tetrizolina coll monodose, ciclopentolato 0.5% coll.; applicazione di lente a contatto terapeutica (Schalcon metafilcon A 55% idratazione, diametro 14.20 mm, raggio base 8.80 mm).

I pazienti hanno ricevuto il primo controllo postoperatorio dopo circa 30’ dal trattamento. Adeguate istruzioni postoperatorie e per l’automedicazione domiciliare sono state consegnate a tutti i pazienti. Le medicazioni comprendendevano: antiinfimmatorio non steroideo coll. monodose (indometacina o diclofenac), antibiotico coll. monodose (tobramicina o netilmicina).

Il secondo controllo postoperatorio si è svolto in seconda giornata. Le lenti a contatto sono state rimosse in 6° giornata e comunque a riepitelizzazione avvenuta. In occasione di tale controllo veniva consegnata al paziente la relazione per il curante con l'ndicazione del calendario suggerito dei controlli del primo anno (1, 3, 6, 12 mesi) e degli esami da eseguire a ciascun controllo.

Successivamente alla avvenuta riepitelizzazione, la terapia veniva modificata sospendendo l'antiinfiammatorio e l'antibiotico dopo un giorno ed iniziando instillazione a scalare (da 4 volte ad 1 volta al dì in 4 settimane) di fluorometolone coll. o desametazone coll. monodose.

4.3 Risultati

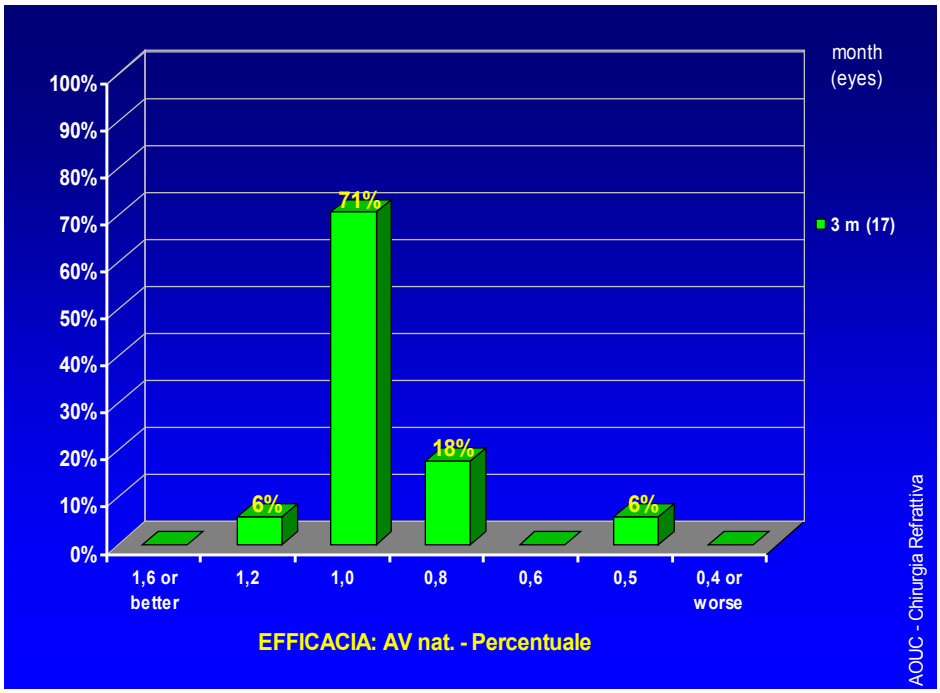
I dati sono stati analizzati ad 1, 3, 6 e 12 mesi. Per quanto riguarda gli anisometropi, i risultati disponibili dei dati postoperatori a 1 mese per 69 occhi (52,7 %) 3 mesi per 37 occhi (28,2 %), a 6 mesi per 43 occhi (32,6%), a 1 anno per 19 occhi (14,5%).

I dati sono stati inseriti nel database generato dal software Datagraph Med 3.0 (Pieger e Moerschbacher GmbH, Germania), controllati in doppio cieco per l'accuratezza ed analizzati. I dati sono stati suddivisi nei seguenti gruppi di studio: trattamenti miopici semplici, miopico-astigmatici, ipermetropici, ipermetropico-astigmatici, astigmatici puri, astigmatici irregolari. Il lavoro riporta, salvo diversa indicazione, i dati aggregati del gruppo miopici+astigmatico-miopici (MYO), a causa della scarsa numerosità del campione dei controlli del gruppo ipermetropico+ipermetropico-astigmatici (HYP) i quali danno una limitata penetranza statistica dell'indagine. Il dato di un apparente shift miopico nel corso del primo anno appare in contrasto

con i dati di efficacia e necessita di ulteriori approfondimenti all'aumentare della casistica.

Efficacia: risultati a tre mesi occhi migliori

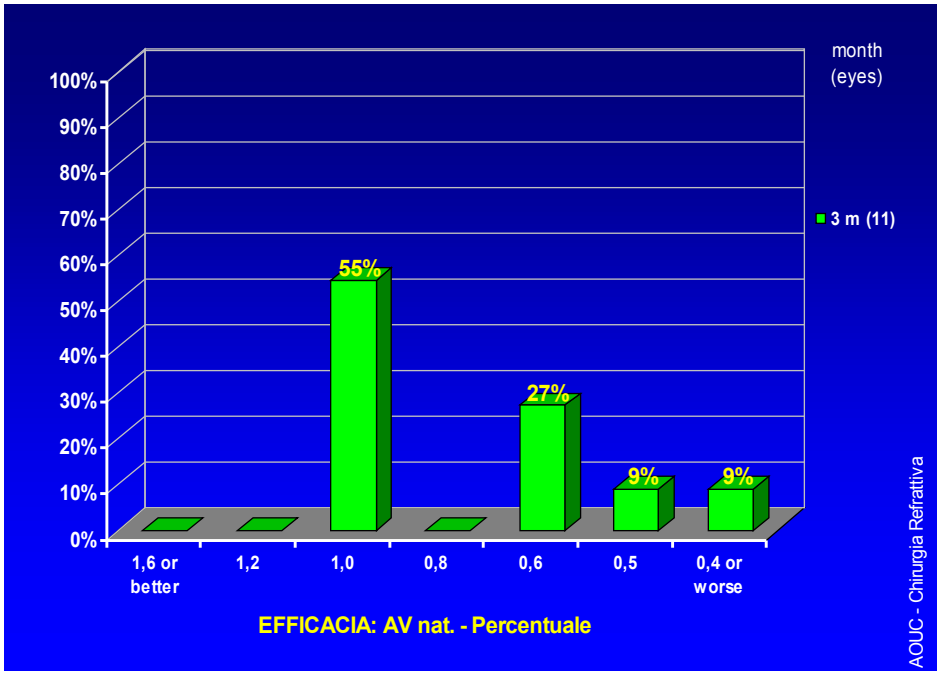
A tre mesi il 77% degli occhi trattati presentava una UnVA pari o superiore a 10/10, il 100% pari o superiore a 5/10 [Grafico 4.c].



[Grafico 4.c]

Efficacia: risultati a tre mesi occhi peggiori

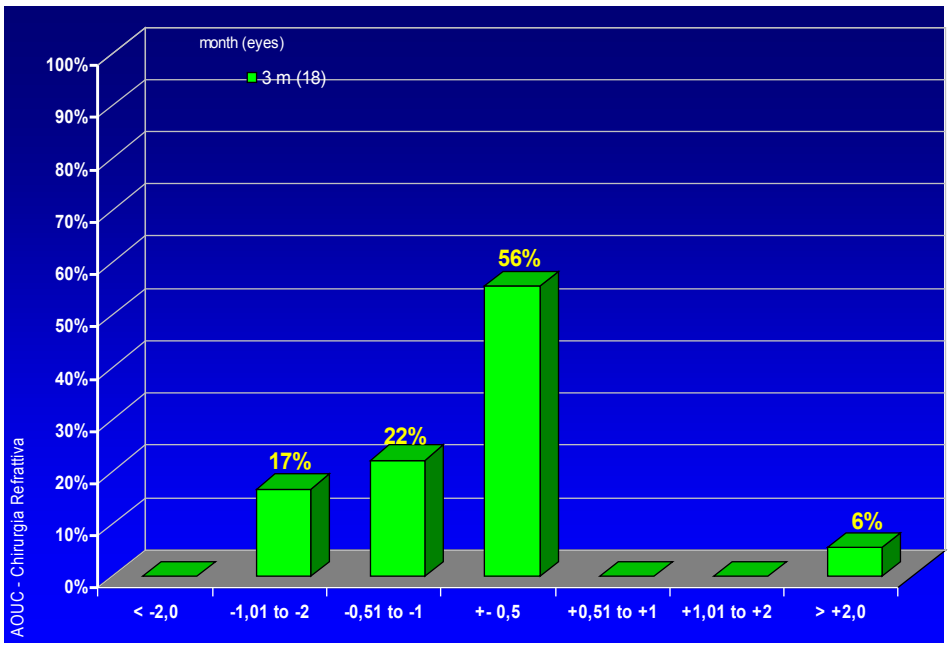
A tre mesi il 55% degli occhi trattati presentava una UnVA pari o superiore a 10/10, il 91% pari o superiore a 5/10 [Grafico 4.d].



[Grafico 4.d]

Predittibilità: risultati ad 1 e 3 mesi occhio migliore

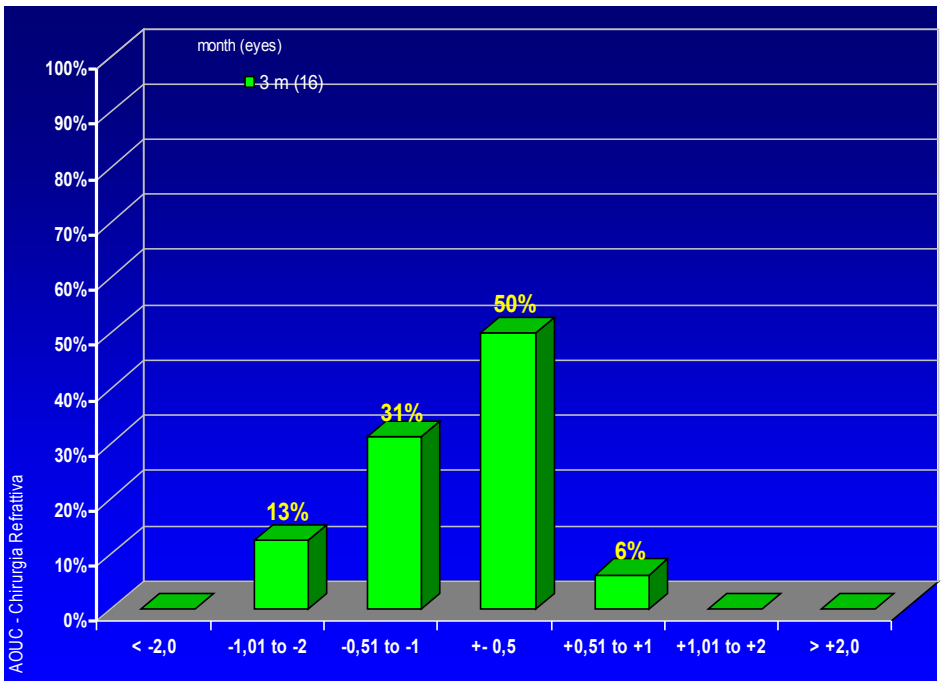
A tre mesi dall'intervento il 56% degli occhi presentava un equivalente sferico entro ± 0.50 D dal predetto, il 78% era entro ± 1D, il 94% entro ± 2D [Grafico 4.e].



[Grafico 4.e]

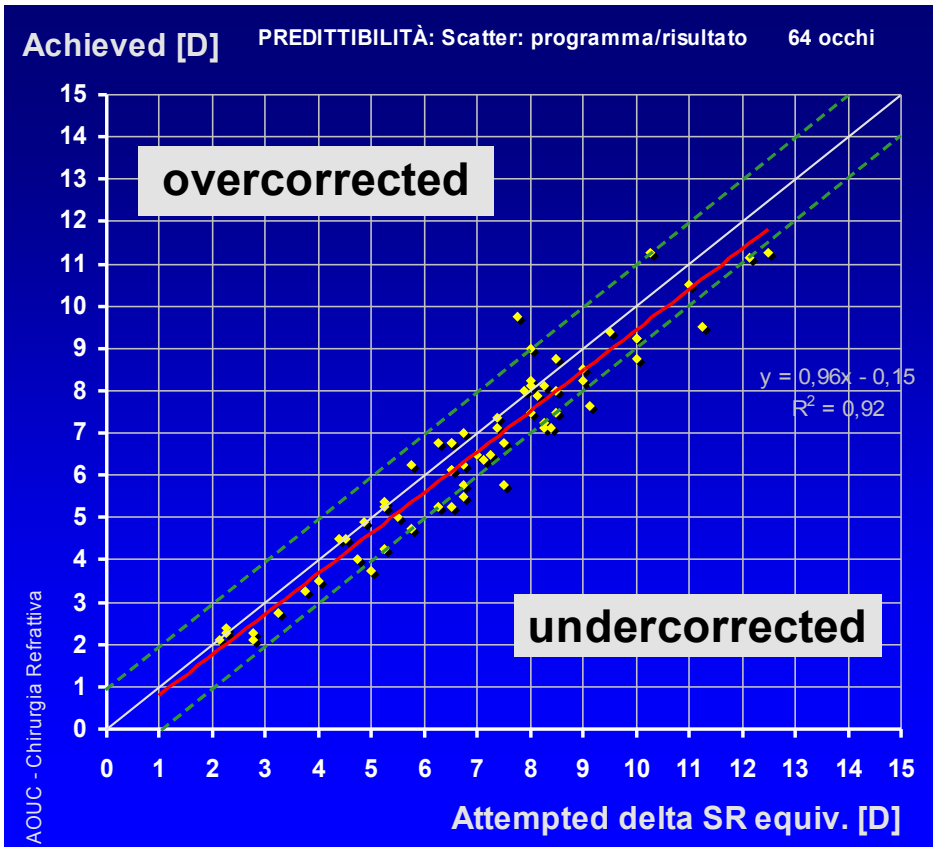
Predittibilità: risultati ad 1 e 3 mesi occhio peggiore

A tre mesi dall'intervento il 50% degli occhi presentava un equivalente sferico entro ± 0.50 D dal predetto, l' 81% era entro ± 1D, il 100% entro ± 2D [Grafico 4.f].



[Grafico 4.f]

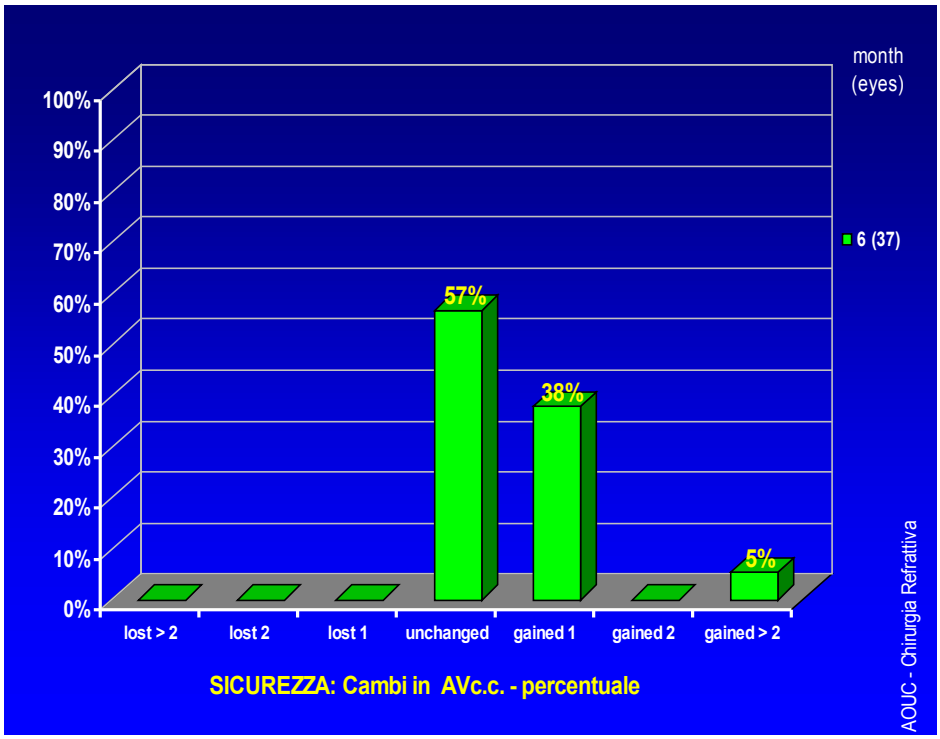
La retta di regressione lineare del grafico di dispersione dei 64 occhi a 1 mese ha un valore R2=0,92; y=0,96x ± 0.15. [Grafico 4.g]



[Grafico 4.g]

Non si sono verificate complicazioni maggiori. Complicazioni minori (perdita della lente a contatto) sono state estremamente rare (<1%). Il dolore postperatorio non è stato studiato. Non si sono osservati ritardi di riepitelizzazione.

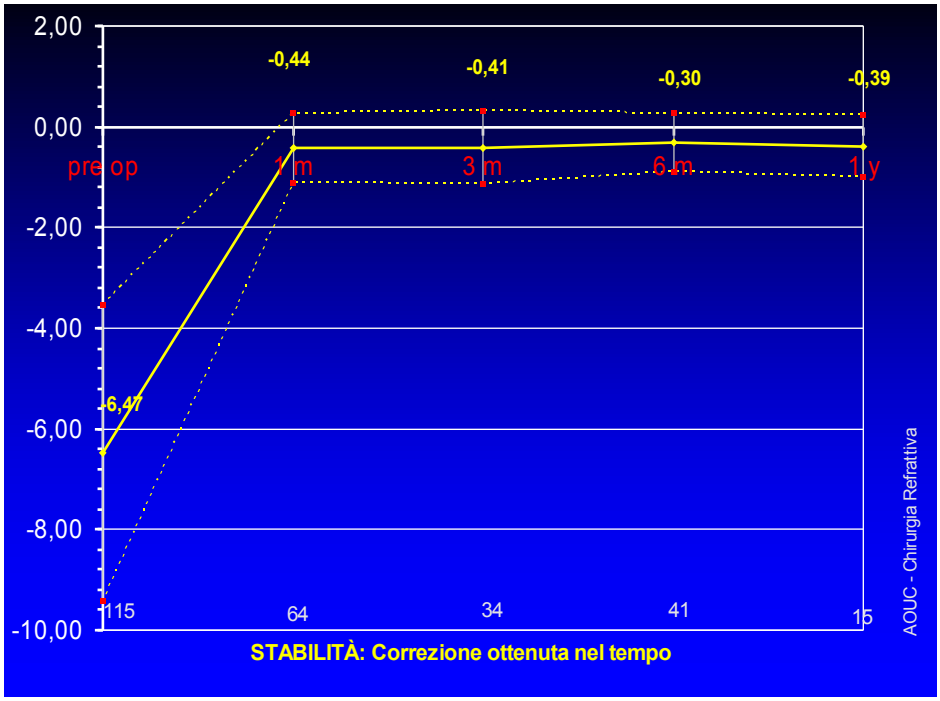
A 6 mesi, il 57% degli occhi presentava una BSCVA invariata rispetto al preoperatorio, il 38% aveva guadagnato una riga decimale, il 5% più di due righe. Nessun occhio ha subito un peggioramento della BSCVA [Grafico 4.h].



[Grafico 4.h]

Stabilità: risultati a 1, 3, 6 e 12 mesi.

Ad un anno, la differenza di equivalente sferico rispetto al primo mese e di 0,05 D, con un valore medio rispetto al desiderato di -0,39 per il gruppo MYO. Gruppo HYP: la scarsa numerosità del campione dei controlli ad uno e 12 mesi limita la penetranza statistica dell'indagine; si può tuttavia osservare una tendenziale stabilità dell'ES, con differenza 1-12 mesi contenuta entro le 0,88 D. Il dato di un apparente shift miopico nel corso del primo anno appare in contrasto con i dati di efficacia e necessita di ulteriori approfondimenti all'aumentare della casistica [Grafico 4.i].



[Grafico 4.i]

C a p i t o l o 5

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Dall'analisi dello studio sulla casistica degli anisometropi sopra descritta è stato possibile riscontrare numerosi e soddisfacenti risultati, sia dal punto di vista prettamente refrattivo, sia dalla valutazione dell'acuità visiva, il tutto considerevolmente abbinato ad un'elevata coincidenza dei valori ottenuti e rapportati alle aspettative preoperatorie.

Proprio dall'osservazione dei valori nei grafici possono essere fatte numerose considerazioni riguardo all'efficacia, alla prevedibilità, alla sicurezza ed alla stabilità della PRK nel trattamento dei pazienti anisometropici.

L'efficacia appare, secondo questi dati, positiva anche negli occhi con acuità visiva peggiore del controlaterale, dando una notevole percentuale di occhi che nel breve periodo riusciva ad avere un recupero visivo.

La prevedibilità della procedura appare estremamente incoraggiante, osservabile soprattutto dalla retta di regressione lineare nel grafico della dispersione dove i valori appaiono prossimi alla bisettrice; ciò è riscontrabile, con risultati quasi identici, anche nell'occhio peggiore.

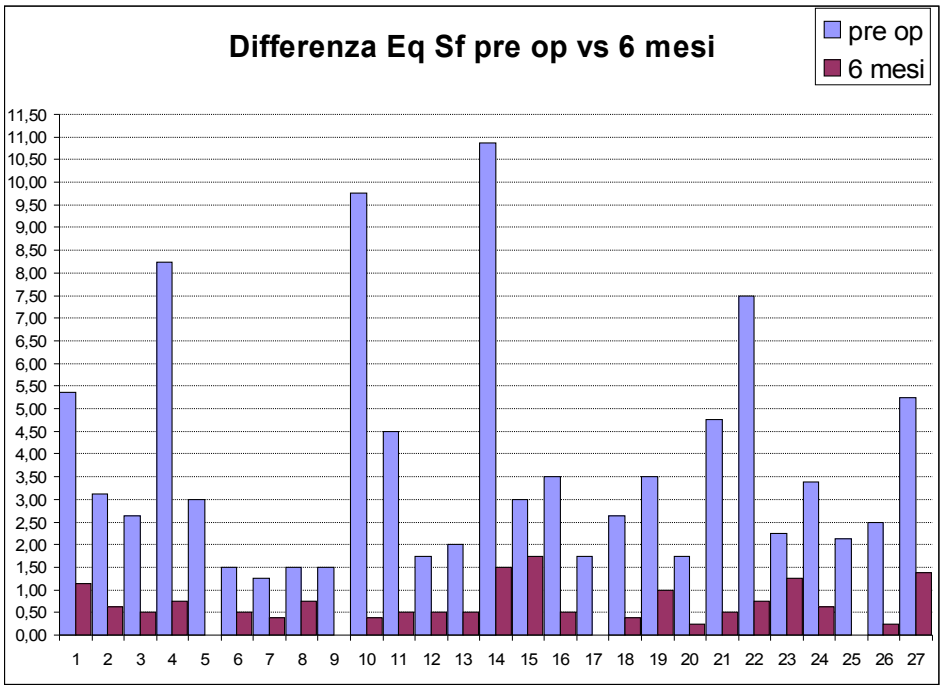
La sicurezza e la stabilità degli interventi danno risultati soddisfacenti sia in termini di BCVA sia nella regolarizzazione refrattiva e diottrica della superficie corneale anteriore. Nei grafici della stabilità è possibile notare come il valore medio ottenuto si discosti in manie-

ra irrisoria dal desiderato a partire dal primo mese sino ad un anno di distanza dall'intervento.

Per quanto riguarda BCVA è importantissimo sottolineare che in nessun caso si è verificata una perdita di acuità visiva con il 42,11 % dei pazienti che a sei mesi evidenziano il guadagno di 1 o 2 linee.

Il risultato più interessante vede il comportamento dell'evoluzione dell'anisometropia nel decorso postoperatorio, andando a studiare la differenza dell'equivalente sferico a sei mesi di distanza dall'intervento [Grafico 5.1].

Particolarmente positivo e messo in evidenza da valori che mantengono l'entità dell'anisometropia al di sotto delle 2 D.



[Grafico 5.1]

Valore medio pre op = 4,12 D ed una Dev. St. = 2,51 D
Valore medio 6 mesi = 0,62 D ed una Dev. St. = 0,46 D

I risultati invitano a tentare approcci ancora più vicini alle esigenze di tali pazienti per i quali risulta essere particolarmente indicata questo tipo di chirurgia.

Ulteriori miglioramenti, infatti, possono realizzarsi adottando tecniche di trattamento oggi innovative, segnatamente le tecniche di ablazione customizzata che permettono un'esecuzione personalizzata del trattamento fotorefrattivo consentendo di avere a disposizione maggiori opzioni per migliorare i risultati visivi dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. Am J Ophthalmol 1983;96:710-715.
2. Puliafito CA, Steinert RF, Deutsch TF, et al. Excimer laser ablation of the cornea and lens: Experimental studies. Ophthalmology 1985;92:741-748.
3. Marshall J, Trokel S, Rothery S, et al. An ultrastructural study of corneal incisions induced by excimer laser at 193nm. Ophthalmology 1985;92:749-758.
4. Krueger RR, Trokel SR, Schubert HD. Interaction of ultraviolet laser light with the cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985;26:1455–1464.
5. Srinivasan R, Sutcliffe E. Dynamics of ultraviolet laser ablation of corneal tissue. Ophthalmology 1987;103:470-471.
6. L'Esperance FA Jr, Taylor DM, Warner JW. Human excimer laser keratectomy: Short-term histopathology. J Refract Corneal Surg 1988;4:118-124.
7. Chirurgia Refrattiva Principi e Tecniche SOI Novembre 2000 Fabiano Editore.
8. Hersh PS, Schwartz-Goldstein B, The Summit Refractive Photorefractive Keratectomy Topography Study Group: Corneal topography of phase III excimer laser photorefractive keratectomy. Ophthalmology 1995;102:963-978.
9. Campos M, Wang XW, Hertzog L, et al. Ablation rates and surface ultrastructure of 193nm eximer laser keratectomies. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993;34:2493-2500.

10. Bor Z, Hopp B, Racz B, et al. Plume emission, a shock wave and surface wave formation during excimer laser ablation of the cornea. J Refract Corneal Surg (Suppl) 1993;S111-115.

11. Dougherty PJ, Wellish KL, Maloney RK. Excimer laser ablation rate and corneal hydration rate. Am J Ophthalmol 1994;118:169-176.

12. Carones F, Brancato R, Morico A, Vigo L, Venturi E, Gobbi PG. Photorefractive keratectomy for hyperopia using an erodible disc and axicon lens: 2-year results. J Refract Surg 1998 Sep-Oct;14(5):504-11

13. Vinciguerra P, Epstein D, Radice P, Azzolini M. Long-term results of photorefractive keratectomy for hyperopia and hyperopic astigmatism. J Refract Surg 1998 Apr;14(2 Suppl):S183-5

14. Sener B, Ozdamar A, Aras C, Yanyali A. Photorefractive keratectomy for hyperopia and aphakia with a scanning spot excimer laser. J Refract Surg 1997 Nov-Dec;13(7):620-3

15. Bilgihan K, Akata F, Or M, Hasanreisoglu B. Photorefractive keratectomy in refractive accommodative esotropia. Eye 1997;11 (Pt 3):409-10

16. Frosini S, Campa L, Caputo R, et al: Holmium:YAG LTK: a new tool for correction of accommodative esotropia. In: Spiritus M (editor): Transactions of the 22nd ESA Meeting (Cambridge, U.K., Sept. 1995). Æolus Press, 1996, 111-7

17. Frosini S, Caputo R, Campa L, Frosini L, Frosini R: Refractive surgery of accommodative esotropia: two different approaches. In: Lennerstrand G (editor): Transactions of the 1998 ISA Meeting (Maastricht, The Netherlands Sept. 1998) Æolus Press, in press.

18. Pietila J, Makinen P, Pajari S, Uusitalo H. Excimer laser photorefractive keratectomy for hyperopia. J Refract Surg 1997 Sep-Oct;13(6):504-10

19. Dausch D, Smecka Z, Klein R, Schroder E, Kirchner S. Excimer laser photorefractive keratectomy for hyperopia. Ophthalmology 1997 Oct;104(10):1535.